



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"

CURSO DE DERMATOPATOLOGIA

**"Expresión de Adipofilina, receptor androgénico, ki67 y p53 en el
carcinoma sebáceo vs. la hiperplasia sebácea"**

TESIS:

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOPATOLOGÍA**

PRESENTA:

JULIETA CAROLINA CORRAL CHAVEZ

ASESOR:

**DRA. MARIA ELISA VEGA MEMIJE
TITULAR DEL CURSO DE DERMATOPATOLOGIA**

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

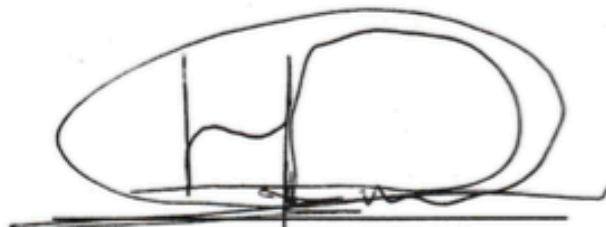
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

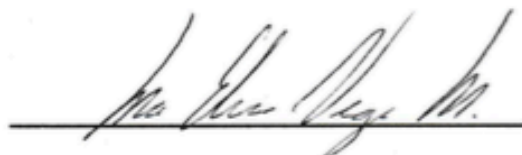
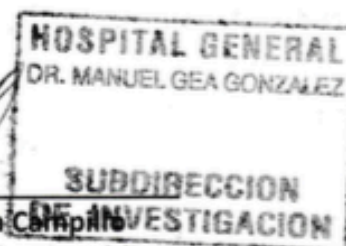
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra María Elisa Vega Memije
Jefa del Servicio de Dermatopatología en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Este trabajo de tesis con **No. 06-145-2017**, presentado por la alumna Julieta Carolina Corral Chávez se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dra. Maria Elisa Vega Memije, con fecha de 30 julio del 2018 para su impresión final.



DR. JOSÉ PABLO MARAVILLA CAMPILLO
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION
BIOMÉDICA



DRA. MARIA ELISA VEGA MEMIJE
INVESTIGADOR PRINCIPAL

“Expresión de Adipofilina, receptor androgénico, ki67 y p53 en el carcinoma sebáceo vs. la hiperplasia sebácea”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Dermatopatología bajo la dirección de Dra. Maria Elisa Vega Memije con el apoyo de la Dra. Sonia Toussaint Care, el Dr. Juan Carlos Cuevas González, y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dra. María Elisa Vega Memije
Investigador Principal



Dra. Julieta Carolina Corral Chávez
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por ser la luz que día tras día ilumina mi camino. A mi esposo por su apoyo incondicional y amor infinito. A mi Familia que me brindaron la oportunidad de realizarme como ser humano, por el cariño, la dedicación, la paciencia y sobre todo por la fe que ponen en mí. A ellos que fueron mis primeros maestros en la vida. A esos seres que son mi gran ejemplo y que han dedicado su valioso tiempo en enseñarme a distinguir lo blanco de lo negro, lo dulce de lo amargo y lo bueno y lo malo de la vida. Con quienes siempre he contado en las buenas y en las malas, brindándome el apoyo y la confianza necesaria para ser mejor cada día, enseñándome los valores de una verdadera familia. Es tanto lo que les debo, que solo les puedo decir, gracias, los amo. A mis amigos: A todos aquellos que han fortalecido el significado de la palabra amistad, somos parte de una familia que formamos en el hospital y que han sido pilares en mi vida, gracias por esas sonrisas francas y espontáneas, las palabras de afecto, y enojos pasajeros, siempre hemos y seguiremos caminando juntos, gracias por todo, los quiero mucho.

A la Dra. Maria Elisa Vega, Gracias doctora por ser una gran guía, porque con su ejemplo, más que solo el profesor titular de nuestro curso, se convierte en un ejemplo y maestra de vida. Le agradezco por todo lo que me ha enseñado y por ayudarme a crecer como persona.

“Expresión de Adipofilina, receptor androgénico, ki67 y p53 en el carcinoma sebáceo vs. la hiperplasia sebácea”

Vega Memije, ME. * Corral Chávez JC.** González Cuevas JC***

*Médico adscrito y jefe servicio de Dermatopatología. Hospital General Manuel Gea González.

** Residente de segundo año. Servicio de dermatopatología. Hospital General Manuel Gea González.

***Profesor, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

INTRODUCCION: El carcinoma sebáceo (CS) es una neoplasia maligna de la piel de estirpe sebácea poco común, de comportamiento agresivo, que muestra características histológicas poco diferenciadas que lo hace difícil de distinguir de otras neoplasias requiriendo el apoyo de estudios de inmunohistoquímica para determinar su estirpe y obtener un diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, comparativo, prolectivo y transversal. En el cual se comparó la expresión por inmunohistoquímica de Adipofilina, receptor androgénico, ki67 y p53 en el CS y neoplasias benignas del mismo estirpe (hiperplasias sebáceas HS), para determinar la utilidad diagnóstica en la determinación de origen sebáceo de estos marcadores en el CS. Se incluyeron 34 casos, en bloques embebidos en parafina con diagnóstico histopatológico de CS e HS, se realizó estudios de inmunohistoquímica clasificando el porcentaje de expresión como ausente, leve de 1% al 24% de células neoplásicas positivas, moderado 25% al 50% positivas; moderado alto del 51% al 75% positivas, e intenso 76% al 100%, los resultados fueron realizados por doble observador de forma individual y conjunta. Por no existir estudios similares y tratarse de una neoplasia poco frecuente, el tamaño de muestra fue determinado por la totalidad de muestras obtenidas del periodo. Enero 1999 a Diciembre 2017.

RESULTADOS: La expresión de adipofilina en las HS fueron intensas en el 85%, mientras los CS mostraron una reducción en la expresión con Moderada alta en 9%, moderada 27%, leve 27 y ausente en 36% ($p=0.0036$), en cuanto la expresión en el receptor de andrógenos fue variable en el CS a comparación de las HS, sin significancia estadística ($p=0.0894$). (Valor de $P=$ mayor a 0.05). El índice de replicación celular medido con Ki67 en los CS, aumento discretamente en forma porcentual, sin modificar su variable categórica con resultados sin diferencia estadística ($P: >0.05$), La expresión de p53 aumento de manera significativa en los ($P: <0.05$).

CONCLUSIONES: Nuestro estudio demostró que el receptor de andrógenos mostro mayor expresión para determinar el origen sebáceo y realizar el diagnóstico a comparación de la adipofilina, ya que la expresión de adipofilina se va perdiendo conforme aumenta el grado de indiferenciación celular. Todos los casos CS estudiados mostraron un bajo índice de proliferación celular y una expresión aumentada del protooncogen p53. Por lo tanto podemos concluir que estos marcadores son de utilidad diagnóstica, pero es aconsejable realizar la combinación de al menos dos de estos para aumentar la sensibilidad diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia sebácea, Carcinoma sebáceo, Ki67, Adipofilina, Receptor de Androgenos, p53.

Secretaría de Salud. Hospital General

"Dr. Manuel Gea González". PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Expresión de Adipofilina, receptor androgénico, ki67 y p53 en el carcinoma sebáceo vs. la hiperplasia sebácea”

Vega Memije, ME. * Corral Chávez JC.** González Cuevas JC***

*Médico adscrito y jefe servicio de Dermatopatología. Hospital General Manuel Gea González.

** Residente de segundo año. Servicio de dermatopatología. Hospital General Manuel Gea González.

***Profesor, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

INTRODUCCION :

El carcinoma sebáceo (CS) es una neoplasia maligna de la piel de estirpe glandular poco común, agresiva, cuya localización más frecuente es en la zona palpebral, y en otros sitios topográficos se denomina forma extra-palpebral y esta puede estar localizada a la región facial, cuello, cadera, brazos y extremidades inferiores, se caracteriza por ser una lesión solitaria eritematosa o de coloración amarillo pardo de consistencia firme a dura, nodular y de crecimiento lento. ^{1,3}

El CS fue descrito por primera vez en 1891 por Allaire como un tumor cutáneo de la región de cabeza y cuello, que afectaba con mayor frecuencia las glándulas de Meibomio y Zeiss. ¹ En 1953 Foote y Frazell fueron los primeros en reportar un caso de una neoplasia sebácea benigna llamada adenoma sebáceo, seis años más tarde Rauch y Masshoff describieron la contraparte maligna. ²

En nuestro país se considera el segundo tumor más frecuente del párpado, después del carcinoma basocelular, seguido por el de células escamosas y el melanoma(10-13), de acuerdo a un trabajo realizado en el Centro Dermatológico Pascua en la Ciudad de México en 1999. Con una incidencia que varía de 0.2 a 0.7%(14). En el 2011 se realizó una revisión en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde se reportó una mayor frecuencia en el sexo masculino (3:1), con una edad media de 63 años, la localización más frecuente fue la región de cabeza y cuello (40%), espalda (20%), tórax (15%) y glúteos y extremidades inferiores (25%)

El carcinoma sebáceo tiene la característica de ser agresivo y generalmente es diagnosticado de manera tardía, debido a la dificultad que ofrecen sus características clínicas e histopatológicas. La tasa de mortalidad va de 6 a 30%. El retardo en establecer el diagnóstico correcto es el factor clave para tales tasas de mortalidad. Se ha demostrado que la mortalidad a cuatro años se eleva

de 13 a 43% cuando la duración de los síntomas antes de la escisión del tumor es mayor a seis meses.

Histológicamente el CS contiene lóbulos irregulares y capas celulares con diferentes grados de diferenciación sebácea que muestran núcleos centrales festoneados con marcada atipia nuclear, citoplasma abundante multivacuolado debido a la presencia de vacuolas con lípidos intracitoplasmáticos así como figuras mitóticas anormales con áreas de necrosis, y formaciones ductales.

El diagnóstico diferencial del CS debe hacerse con el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso, el carcinoma indiferenciado y el carcinoma metastásico epidermotrópico, para lo cual no se cuenta con un panel de inmunohistoquímica (IHQ) definido.

Las hiperplasias sebáceas (HS) son neoplasias benignas de las glándulas sebáceas muy frecuentes en la población en general, rara vez son múltiples y la forma de presentación eruptiva es muy poco habitual. Histológicamente, se caracteriza por presentar grandes lóbulos sebáceos arracimados alrededor de un infundíbulo dilatado en la parte superior de la dermis.^{16,17}

La inmunohistoquímica es un estudio que permite la identificación de antígenos específicos y con esto la identificación microscópica de las estructuras y la diferenciación expresión entre un tumor benigno y uno maligno.^{7,13-15}

En el caso de las neoplasias sebáceas se han descrito varios antígenos entre ellos la adipofilina y el receptor de andrógenos, sin embargo no se han realizado estudios comparativos entre la expresión de neoplasias sebáceas malignas vs. benignas, para determinar la utilidad diagnóstica de estos marcadores.

La adipofilina se ha usado en la identificación de elementos lipídicos intra-celulares, como en el trabajo realizado por Heid y col. en 1998, quienes reportaron el empleo de la adipofilina como posible marcador para la identificación de células diferenciadas especializadas, sobre todo en aquellas neoplasias poco diferenciadas.

Los receptores de andrógenos, se encuentran en múltiples tejidos como la piel, el músculo esquelético, la medula ósea, los folículos pilosos y el cerebro y está bien establecido que estos tienen una influencia sobre las glándulas sebáceas, incrementando, tanto el tamaño, como la actividad, por lo que se espera se encuentren elevados en el CS.

El Ki67, una molécula útil en la medición de la actividad proliferativa se ve correlacionada con la progresión y pronóstico de las lesiones, existiendo un fuerte vínculo entre la expresión de Ki67 y el alto o bajo grado de diferenciación tumoral²⁶

Así mismo la inactivación del gen supresor de tumores p53 tiene un papel importante en el desarrollo de carcinomas, la alteración en este gen induce resistencia a la apoptosis favoreciendo su expansión clonal y la oncogénesis.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisó la base de datos del servicio de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en busca de casos con diagnóstico histológico de carcinoma sebáceo e hiperplasias sebáceas en un periodo comprendido entre enero del 1999 a enero del 2018 y se analizaron las características epidemiológicas e histológicas.

A todos los casos de CS e HS se les hicieron cortes histológicos del bloque de parafina de 2 a 3 μm ., se colocaron en Buffer de citratos con $\text{pH}=6$ y se colocaron al horno de microondas, utilizando alto poder durante 5 a 10 minutos, para la recuperación antigénica.

Se lavaron con PBS por 5 minutos y se realizó el bloqueo de peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3%, incubándolos 5 minutos a temperatura ambiente, nuevamente se lavó con PBS y se colocaron en un vaso de coplin, se bloquearon sitios inespecíficos o cargados con suero normal de caballo durante 10 a 20 minutos, el cual se preparó usando 10 ml de PBS x 3 gotas de suero normal de caballo.

Se incubaron las células con el anticuerpo primario durante 40 minutos, se decantó y colocó el anticuerpo primario, así como el control negativo, se preparó el anticuerpo secundario en 10 ml de PBS, 3 gotas del suero bloqueador y una gota de anticuerpo biotinilado, una vez terminados los 40 minutos de incubación con el anticuerpo primario, se lavaron las laminillas con PBS y se montaron en portaobjetos, en Racks y agregándose 2 o 3 gotas del Ac secundario dejándose incubar por 20 a 30 minutos a temperatura ambiente.

Se enjuagaron con PBS por 5 minutos, posteriormente se colocaron 2 o 3 gotas de ABC (para preparar el ABC se colocarán 5 ml de PBS y agregaron dos gotas de reactivo A y dos del reactivo B, mezclándolas fuertemente) se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lavaron nuevamente y se preparó el cromógeno, y se agregaron 2 gotas a cada portaobjetos incubándose por 5 minutos, posteriormente se revisó la reacción al microscopio. Una vez realizados estos pasos, se lavaron y colocaron en un vaso de coplin con agua y se realizó la contra tinción con hematoxilina, por último, se deshidrataron las laminillas en alcohol y se montaron.

Para determinar el porcentaje de células neoplásicas positivas para receptor de andrógenos, adipofilina, Ki67 y p53 se uso un microscopio de luz Olympus con un objetivo de 40x y con una cámara digital 5x se tomo la fotografía de áreas representativas. Los resultados fueron realizados por dos observadores de manera individual y conjunta. Se reportó la intensidad de la tinción expresándola en cruces: "0" sin expresión, expresión leve con 1 al 25% de células positivas, expresión moderada con 26 al 50% de las células positivas, expresión moderada alta de 51 al 75%, e intensa del 76 al 100% de las células positivas.

Se realizo la base de datos y por ultimo el análisis estadístico de los resultados observados.

RESULTADOS:

Se revisaron 23 bloques y laminillas con diagnóstico histopatológico de carcinoma sebáceo teñidas con hematoxilina eosina, asi mismo se obtuvieron 23 bloques y laminillas con el diagnostico histológico de hiperplasias sebáceas como control. De los casos de carcinoma sebáceo fueron excluidos 6 casos y 6 casos de HS por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando con un total 17 casos de carcinoma sebáceo y 17 casos de hiperplasias sebáceas.

Los casos encontrados de carcinoma sebáceo en nuestra institución predominaron en el sexo masculino con 12 casos a comparación del sexo femenino (8/20) con una relación 1.5 : 1. La edad de presentación, fue a edades avanzada con un rango 53 a 95 años y una media de 73.1 años. En cuanto a los hallazgos clínicos, la topografía que predomino fue extraocular con 75% de los casos (15/20) a comparación de la ocular donde solo se presentaron un 25 % de los casos (5/20). De las zonas de localización extraocular la topografía que predomino fue el área de cabeza (12/15) 80%, seguidos por 1 caso de localización al cuello, 1 caso para el área de miembros torácicos y 1 caso en el área de miembros pélvicos con una frecuencia de 6.33% cada uno.

Las características histológicas que presentaban los casos de carcinomas sebáceos en este estudio fueron las siguientes: se observó que 100% de los casos (17/17) presentaban células de aspecto basaloide, con núcleos ovalados, basófilos y escaso citoplasma, que predominaban en las áreas periféricas de la lesión. 16/17 (94.1%) casos presentaron características de diferenciación sebácea con formación de vacuolas intracitoplasmaticas entremezcladas con los nidos de células basaloides o al centro de la lesión. La presencia de necrosis celular se observó en 11/17 (64.7%) casos, mitosis atípicas en 12/17 (70.5%) y formación de ductos con cutícula eosinofílica en la luz en 11 /17 casos (64.7%). (Figura 1)

Los resultados para la expresión por inmunohistoquímica de adipofilina, receptor androgénico, p53 y ki67 en los casos de hiperplasias sebáceas fueron muy similares entre ellas. (Tabla1). Se encontraron los siguientes resultados, en el caso de la adipofilina, las células mostraron una expresión positiva alrededor de membranas lipídicas intracitoplasmáticas en las células con diferenciación sebácea, y que predominaban al centro de la lesión con una expresión de moderada a alta en 1/17 (5.8%) casos y de expresión intensa 16/17 (84.2%). (Figura 2)

La expresión del receptor de andrógenos en las HS fue nuclear con mayor intensidad en las células basaloideas periféricas y se perdía en las células vacuoladas de diferenciación sebácea conforme se acercaban al centro de la lesión, con resultados para una expresión leve en 1/17 casos (5.8%), moderada 10/17 casos (58.8%), moderada alta 5 /17 casos (29.4%) e intensa en un solo caso 1/17 (5.8%), por lo que podemos inferir que en las HS la expresión del receptor de andrógenos es moderada en la mayoría de los casos (88.2%) entre 26 a 75% de las células que componen la lesión. (Figura 3)

La expresión inmunohistoquímica para el marcador de replicación celular Ki67, fue expresión nuclear con predominio en las células basales periféricas en el 100% de los casos, y ausente en las células centrales con diferenciación sebácea. La intensidad de la expresión fue leve 16/17 de los casos (94.1%), con menos del 5% de células que componen la lesión positivas para esta inmunomarcación, marcando que las HS son lesiones benignas común bajo índice de replicación celular y que esta se lleva a cabo en las células basaloideas que rodean los lóbulos sebáceos. (Figura 4)

De la misma manera la expresión del p53 en las HS fue de forma nuclear y en el 100% de los casos (17/17) con una intensidad leve (de 1 a 25% células positivas), predominando en las células basaloideas periféricas, con porcentajes de células de la lesión positivas para la inmunomarcación entre 5 al 15%. (Figura 5)

En los casos de HS, la intensidad de expresión de adipofilina predominó de manera intensa (85% de los casos), para el receptor androgénico la intensidad promedio fue de moderada a moderada alta 88% de los casos, para p53 la intensidad de expresión de leve en el 100% de los casos y el índice de replicación celular para ki67 fue bajo en el 94% de los casos, estos hallazgos fueron muy similares entre los casos de hiperplasias sebáceas, sin encontrar diferencias significativas entre ellas.

En cuanto a los resultados en la expresión de adipofilina en los casos de CS a comparación de las HS mostro un cambio significativo con reducción en la intensidad expresión desde ausente a moderada en 11/17 casos representando el 100% de los casos positivos (11 casos, con perdida de tejido en 6 casos), (ausente en 4/11 casos (36.6%), leve 3/11 (27.2%) moderada 3/11 (27.2%) y moderada alta 1/11 (9%) de los casos) a comparación de las hiperplasias sebáceas donde ningún caso mostro expresiones bajas, la mayoría de los casos mostro una expresión intensa para la adipofilina 16/17 casos (85%). Estos resultados muestran un cambio estadísticamente significativo ($p=0.0036$) entre ambas lesiones, pero disminuye el valor predictivo negativo para el diagnóstico de la adipofilina en el CS, ya que conforme el CS pierde diferenciación celular, pierde la expresión de la adipofilina dificultando el diagnóstico del origen sebáceo en casos muy indiferenciados. Sin embargo la presencia de expresión positiva para adipofilina en una lesión confirma el origen de estirpe sebáceo. (Figura 2)

La expresión en el receptor de andrógenos fue variable en el CS a comparación de las HS, Sin relación con el grado de diferenciación y su ausencia no descarta un probable origen sebáceo en CS muy indiferenciados ya que 3 casos de los 12 positivos (25%) de los casos CS mostro ausencia en su expresión (Valor predictivo negativo: 0), sin embargo la mayoría de los casos 9/12 (75%) mostro una expresión positiva variable (Valor predictivo positivo: 43.3), con porcentajes de expresión desde leve a intensa en la misma proporción. Sin significancia estadística ($p=0.0894$). (Valor de $P=$ mayor a 0.05). Figura 3

El índice de replicación celular medido con Ki67 en los CS, aumento discretamente en forma porcentual, sin modificar su variable categorica con el 70% de los casos con una expresión leve (menos del 25% de las células positivas) y 30% de los casos con expresión moderada, reflejando el aumento en el índice de proliferación celular en el caso de los CS a comparación de las HS, estos resultados no mostraron significancia estadística ($P: >0.05$), sin embargo estos resultados reflejan que el índice de replicación permanece bajo en los CS con expresiones rara vez mayores al 25% de su población celular (solo en 30% de los casos). (Figura 4)

El porcentaje de expresión para p53 aumento de manera significativa en los CS a comparación de las HS sin relación con el grado de diferenciación, con porcentajes de expresión entre los casos positivos (perdida de tejido en 5 casos) de leve en 16.6% (2/12) de lo casos, moderada en 16.6%, y moderada alta a intensa con el 16.6%(2/12) y el 33.33%(4/12) de los casos respectivamente, solo dos casos de CS bien diferenciados mostro porcentajes de expresión

ausentes (16.6%), estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($P: <0.05$) y su expresión predominó en las células de aspecto basaloide a comparación de aquellas con diferenciación sebácea. (Figura 5)

El análisis estadísticos se realizó basado en el programa IBM SPSS versión 24, realizando estadística descriptiva así como análisis de variables independientes

DISCUSIÓN

El carcinoma sebáceo (CS) es una neoplasia maligna de la piel de estirpe glandular poco común, de comportamiento agresivo y generalmente es diagnosticado de manera tardía, debido a la dificultad que ofrecen sus características clínicas e histopatológicas. Este estudio fue realizado con el fin de estudiar cual de los anticuerpos para neoplasias sebáceas es más útil para facilitar el diagnóstico temprano del CS contra sus contrapartes de características histológicas similares, para ello, se midió los niveles de expresión celular por medio de inmunohistoquímica para adipofilina, receptor androgénico, p53 y ki67 en biopsias con diagnósticos de carcinoma sebáceo y los comparamos con lesiones benignas de estirpe sebáceas (Hiperplasias sebáceas).^{1,3.}

De los 17 casos estudiados de CS, se encontró una mayor prevalencia en pacientes masculinos, con disposición por la región de cabeza y cuello, concordando con los hallazgos descritos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI¹³, y no en el sexo femenino como describe Valenzuela y cols en 2004.⁵ La edad media de diagnóstico fue mayor (73.1 años) a comparación de lo descrito en el Centro Médico Nacional Siglo XXI¹³,

Respecto a nuestros resultados en el estudio de inmunohistoquímica, la expresión de adipofilina fue en las membranas lipídicas intracelulares de las células con diferenciación sebácea, similar a los descritos por Llorente y Cols (2004)²⁰, sin embargo se observó una pérdida en su expresión en los casos de carcinoma sebáceo, y que mostro relación directa con el grado de diferenciación celular, es decir que la adipofilina disminuye su potencial diagnóstico en CS mal diferenciados y la ausencia en su expresión no descarta el diagnóstico de un probable CS. Ello contrasta con la utilidad descrita por Heid y col. en 1998, quienes reportaron el empleo de la adipofilina como posible marcador para la identificación de células diferenciadas especializadas de estirpe sebáceo en neoplasias poco diferenciadas. Restando utilidad diagnóstica de la adipofilina en CS poco diferenciados⁶, a diferencia de receptor de andrógenos el cual mostró una mayor sensibilidad diagnóstica como los hallazgos observados por Jakobiec y cols en 2014.¹⁵

El receptor de andrógenos, se expresó de forma nuclear, y mostró expresividad variable en el carcinoma sebáceo, sin relación con el grado de diferenciación, con un valor de utilidad diagnóstica más elevado que la adipofilina, como los hallazgos encontrados por Jakobiec y cols. sin embargo la ausencia de ambos no descarta el diagnóstico de CS. Nuestros resultados muestran que tanto la adipofilina como el receptor de andrógenos son inmunomarcadores de utilidad en el diagnóstico diferencial de otros carcinomas cutáneos frecuentes como el carcinoma basocelular o el carcinoma escamoso, como los resultados descritos por Mulay y cols. en el 2014¹⁶, sin embargo en casos muy indiferenciados, muestran poca expresión, por lo que es necesario apoyarse en dos o más inmunotinciones para apoyar el diagnóstico.

En cuanto al índice de proliferación celular, medido por Ki67, observamos que el CS sebáceo tiene tasas bajas de replicación, sin relación con el grado de diferenciación. Estos hallazgos son similares a los publicados por Cabral y cols en el 2016.¹⁷

Mientras que la expresión del gen supresor de tumores p53, tuvo resultados similares a los descritos por Izumi M y cols en el 2008 con un aumento en su expresión, sin relación con el grado de diferenciación, ya que como es sabido este gen induce resistencia a la apoptosis favoreciendo su expansión clonal y la oncogénesis. El aumento en su expresión nos orienta a la naturaleza oncogénica de la lesión, sin relación con el estirpe celular de origen.¹⁸

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que las HS como el carcinoma sebáceo muestran expresión por inmunohistoquímica para adipofilina, receptor de andrógenos, ki67 y p53, por lo tanto para el diagnóstico diferencial del CS con otras neoplasias cutáneas estos marcadores son de utilidad. Sin embargo el receptor de andrógenos mostró mayor expresión para realizar el diagnóstico a comparación de la adipofilina, ya que la expresión de adipofilina se va perdiendo conforme aumenta el grado de indiferenciación celular. Mientras que todos los casos CS estudiados mostraron un bajo índice de proliferación celular y una expresión aumentada del protooncogen p53. Por Estos marcadores son de utilidad diagnóstica, sin embargo en casos muy indiferenciados es aconsejable realizar la combinación de al menos dos de estos inmunomarcadores para aumentar la sensibilidad diagnóstica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Knackstedt T., Samie F. Sebaceous Carcinoma: A Review of the Scientific Literature. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(8):47.
2. Moon TC, Cassler NM, Lackey JN. Sebaceous carcinoma on the abdomen in an African-American male patient. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6: 27-29.
3. Marnouche A, Maghous A, Kadiri S, Berhili S, Touil A, Kettani F, et al. Sebaceous carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016; 13: 174.
4. Brady KL, Hurst EA. Sebaceous Carcinoma Treated With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg.* 2017; 43: 281-86.
5. Valenzuela G, Mozas D, Rodriguez A, Gomez A. Carcinoma de glándulas sebáceas de los párpados. *Cir Ciruj* 2004; 72: 47-53.
6. Heid HW, Moll R, Schwetlick I, Rackwitz HR, Keenan TW. Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. *Cell Tissue Res.* 1998; 294: 309-21.
7. Muthusamy K, Halbert G, Roberts F. Immunohistochemical staining for adipophilin, perilipin and TIP47. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 1166-70.
8. Marini MA, Parra LS, López JM, Casas JG, Gonzalez A. Carcinoma sebáceo cutáneo presentación de 4 casos extraoculares y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol.* 2005; 55: 51-58.
9. González G, Aineida MA. Carcinoma sebáceo. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1999; 8:75-85.
10. Kambhampati SB, Vinay K, De D, Handa S, Gaspar BL, Saikia UN. Sebaceous cell carcinoma developing in epidermodysplasia verruciformis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82: 433-5.
11. Fernández JR. Neoplasias malignas de anexos cutáneos. Experiencia con 247 casos. *Patología Rev Latinoam.* 2011; 49:11-24.
12. Lucares DO, Bernardes Filho F, Vega H, Kac BK, Pereira MR, Nery JA. Inguinal ulcerated sebaceous carcinoma: an unusual presentation. *An Bras Dermatol.* 2013; 88: 58-51.
13. Valenzuela G, Mozas D, Rodríguez AA, Gómez A. Carcinoma de glándulas sebáceas de los párpados. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 47-53.
14. Pünchera J, Barnes L, Kaya G. Lrig1 Expression in Human Sebaceous Gland Tumors. *Dermatopathology (Basel).* 2016; 3: 44-54.
15. Jakobiec F, Werdich X. Androgen receptor identification in the diagnosis of eyelid sebaceous carcinomas. *Am Journal of opht.* 2014; 157, 687-696.
16. Mulay K, White V, Shah S, Honavar S. Sebaceous carcinoma: clinicopathologic features and diagnostic role of immunohistochemistry (including androgen receptor). 2014; 49: 326-332.
17. Cabral E., Auerbach M, Keith K, Terry L. y Cassarino S. Distinction of Benign Sebaceous Proliferations From Sebaceous Carcinomas by Immunohistochemistry *Am J Dermatopathol* 2006;28:465–471)
18. Izumi M., Tang X., Chiu C., Nagai T. Pathological observations about the sebaceous carcinoma of the eyelids - thirty cases from Japan. *J of dermatol.* 2008; 35: 704-711.
19. Misago N, Narisawa Y. Sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 155-61.

20. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: an immunohistochemical study of 117 cases. *Mod Pathol*. 2010; 23: 567-73.
21. Fuertesa L, Santonjab C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte ii). *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104:181-203.
22. Llorente V, Royo T, Juan O, Badimon L. Efecto de la LDL modificada en la expresión de adipofilina en macrófagos y células musculares lisas de la pared vascular. Implicaciones para el desarrollo de arteriosclerosis. *MAPFRE*. 2008; 19:152-159.
23. Levalle OA, Lalosa S. Implicancias fisiopatológicas del receptor androgénico: Mutaciones, polimorfismos y patologías. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab*. 2015; 52: 79-107.
24. Mulay K, Shah SJ, Aggarwal E, White VA, Honavar SG. Periocular sebaceous gland carcinoma: androgen receptor (NR3C4) and nuclear survivin (BIRC5) have a prognostic significance?. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92:681-7.
25. Asadi-Amoli F, Khoshnevis F, Haeri H, Jahanzad I, Pazira R, Shahsiah R. Comparative examination of androgen receptor reactivity for differential diagnosis of sebaceous carcinoma from squamous cell and basal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 22-6.
26. Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Expresión de p53, proteína bcl-2 y ki-67 en carcinomas basocelulares. *An. Fac. Cienc. Méd. (asunción)*. 2010; 1:47-50.
27. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki- 67 *Am J Pathol*. 1991;138: 867-73.
28. Sanders DS, Carr RA. The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumours of the skin. *Current Diagnostic Pathology*. 2007; 13:237-51.
29. Cabral ES, Auerbach A, Killian JK, Barrett TL, Cassarino DS. Distinction of benign sebaceous proliferations from sebaceous carcinomas by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(6):465–71.
30. Plaza J., Mackinnon A., Carrillo L., Prieto V., Sanguenza M., Suster. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of sebaceous carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. Noviembre 2015;37(11):809-21.
31. Schmitz J., Herwig-Carl M., Holz F., Loeffler K. Sebaceous gland carcinoma of the ocular adnexa - variability in clinical and histological appearance with analysis of immunohistochemical staining patterns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Julio 2017: 1-9.
32. Compton L. Murphy G., Lian C. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology (Basel)*. Abril 2015 8;2(1):15-42.
33. Mulay K., White V., Shah S., Honavar S. Sebaceous carcinoma: clinicopathologic features and diagnostic role of immunohistochemistry. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(4):326-32.
34. Ansai S., Takeichi H., Arase S., Kawana S. y Kimura T. Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Am J Dermatopathol*. 2011 Agosto;33(6):579-87.
35. Na H., Choe J., Shin S., Choung H., Oh S., Chung J., Park M., Kim J., Proposal of a Provisional Classification of Sebaceous Carcinoma Based on Hormone Receptor Expression and HER2 Status. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1622-1630.

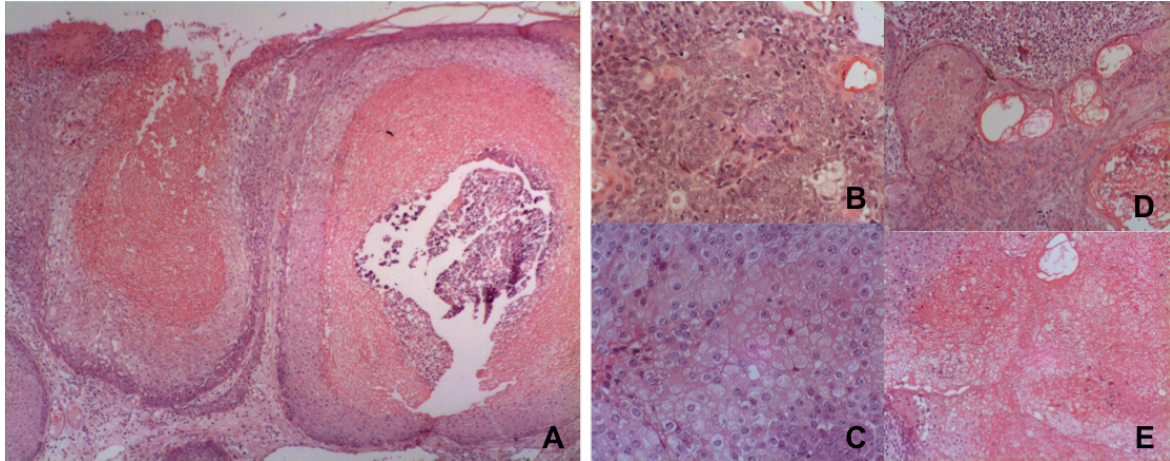


Figura 1. A: Tinción de HE en carcinomas sebáceos, magnificación 5x. Características histológicas **Fig B:** Células basaloides, **Fig. C:** Células con Diferenciación sebácea, **Fig. D:** Necrosis celular, **Fig. E:** Formación de ductos con cutícula eosinofílica.

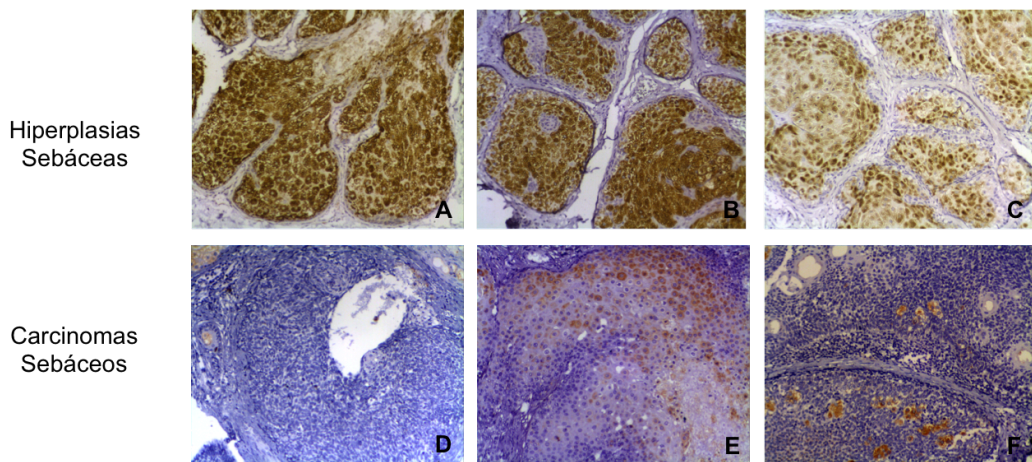


Figura 2. Porcentaje de expresión para adipofilina.

Fotos A, B y C: Expresión de **Adipofilina** en las hiperplasias sebáceas (Caso 2, 7 y 16 respectivamente con un porcentaje de expresión intensa, más del 75% de células positivas).

Fotos D, E y F: Expresión de **Adipofilina** en los carcinomas sebáceos.(Caso 7 con un porcentaje de expresión leve, caso 9 expresión moderada, caso 13 expresión leve, respectivamente).

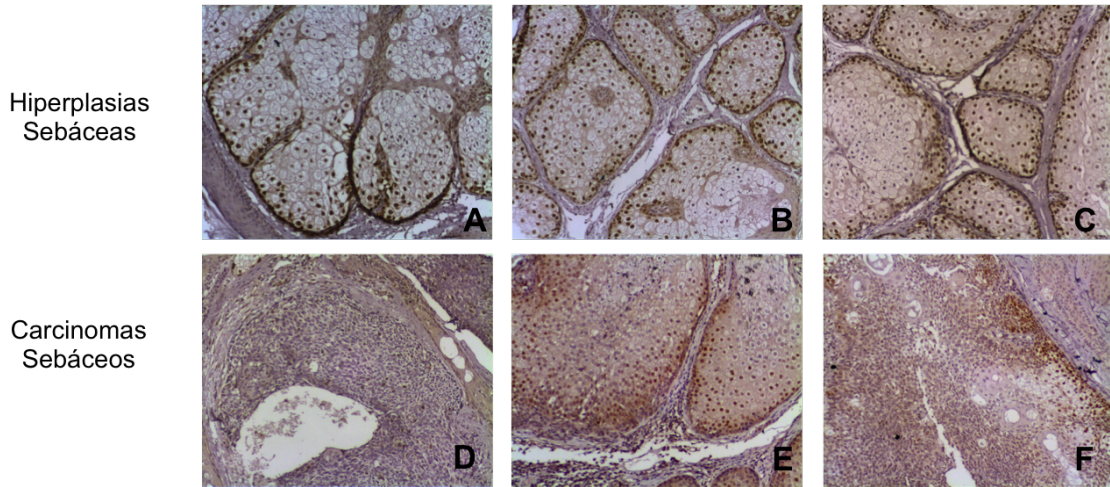


Figura 3. Porcentaje de expresión para el receptor de andrógenos.

Fotos A,B y C: Expresión de **Receptor de androgenos** en las hiperplasias sebáceas . (Caso 2, 7 y 16 con expresión moderada alta).

Fotos D, F y E: Expresión de **Receptor de andrógenos** en los carcinomas sebáceos.(Caso 7 con un porcentaje de expresión leve, caso 9 expresión moderada, caso 13 expresión alta, respectivamente).

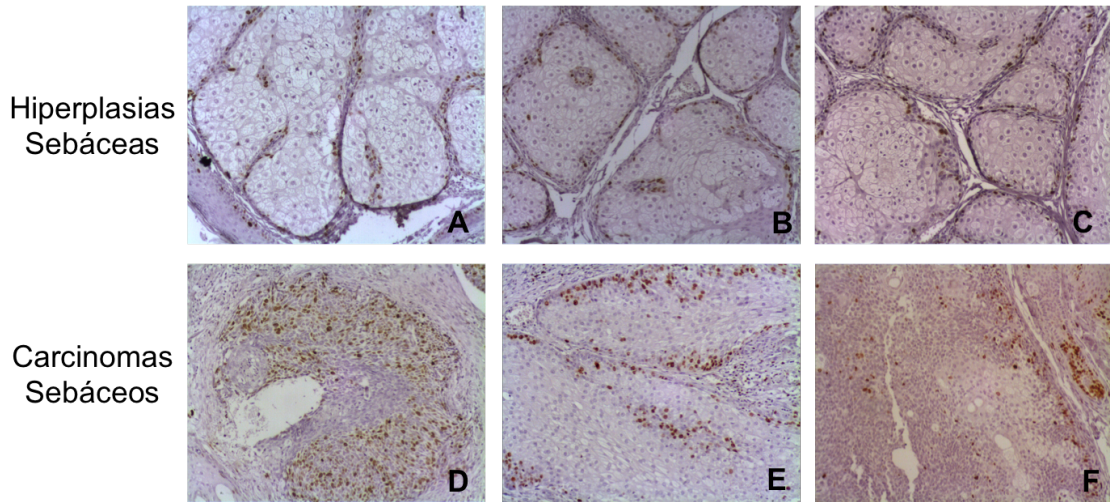


Figura 4. Porcentaje de expresión para Ki67.

Fotos: A,B, C: Expresión de **ki67** en las hiperplasias sebáceas . (Caso 2, 7 y 16 con expresión leve).

Fotos: D, E, F: Expresión de **ki67** en las carcinomas sebáceos. (Caso 7 con un porcentaje de expresión moderada, caso 9 expresión leve, caso 13 expresión leve, respectivamente).

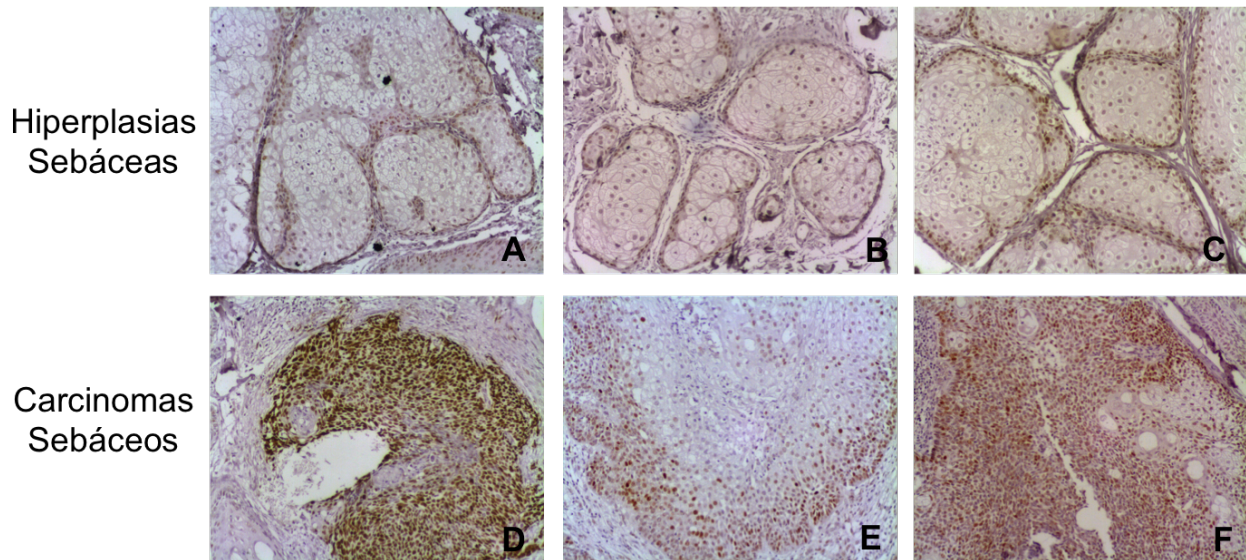


Figura 5. Porcentaje de expresión para p53.

Fotos: A,B, C: Expresión de p53 en las hiperplasias sebáceas .(Caso 2, 7 y 16 con expresión leve).

Fotos: D, E, F: Expresión de p53 en las carcinomas sebáceos.(Caso 7 con un porcentaje de expresión moderada alta, caso 9 expresión leve, caso 13 expresión moderada alta, respectivamente).

Tabla 1: Expresión por inmunohistoquímica en las HS y CS.

Anticuerpo	% de expresión celular	HS (n)	CS (n)	Valor de P
Adipofilina	Ausente	0/17(0%)	4/17(23.5%)	P: 0.0036
	< 25% leve	0/17(0%)	3/17(17.64%)	
	25-50% Moderado	0/17(0%)	3/17(17.64%)	
	50-75% Moderado alto	1/17(5.8%)	1/17(5.8%)	
	>75% Intenso	16/17(85%)	0/17(0%)	
	Tejido escaso	0/17(0%)	6/17(35.29%)	
Rec. De androgenos	Ausente	0/17(0%)	3/17(17.64%)	P: 0.894
	< 25% leve	1/17(5.8%)	4/17(23.5%)	
	25-50% Moderado	10/17(58.8%)	1/17(5.8%)	
	50-75% Moderado alto	5/17(29.4%)	2/17(11.7%)	
	>75% Intenso	1/17(5.8%)	2/17(11.7%)	
	Tejido escaso	0/17(0%)	5/17(29.4%)	
Ki67	Ausente	1/17(5.8%)	0/17(0%)	P: >0.05
	< 25% leve	16/17(94.11%)	7/17(41.1%)	
	25-50% Moderado	0/17(0%)	3/17(17.6%)	
	50-75% Moderado alto	0/17(0%)	0/17(0%)	
	>75% Intenso	0/17(0%)	0/17(0%)	
	Tejido escaso	0/17(0%)	7/17(41.1%)	
P53	Ausente	0/17 (0%)	2/17(11.7%)	P: <0.05
	< 25% leve	17/17 (100%)	2/17(11.7%)	
	25-50% Moderado	0/17 (0%)	2/17(11.7%)	
	50-75% Moderado alto	0/17 (0%)	2/17(11.7%)	
	>75% Intenso	0/17 (0%)	4/17(23.5%)	
	Tejido escaso	0/17 (0%)	5/17(29.41%)	

HS: Hiperplasia sebácea, CS: Carcinoma sebáceo