



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS
DEL SIRINGOMA CONDROIDE EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ" DE 1995 A 2021**

TESIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

ALEXANDRA EMMA PÉREZ CAMPOS

ASESOR:

DRA. MARÍA ELISA VEGA MEMIJE

DEPARTAMENTO DE DERMATOPATOLOGÍA

Ciudad de México, Septiembre de 2023



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 de la División de Dermatología

Dra. Sonia Toussaint Caire
Profesora titular del curso de Dermatopatología

Este trabajo de tesis con número de registro: **06-63-2022** presentado por la alumna Alexandra Emma Pérez Campos y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. María Elisa Vega Memije con fecha septiembre 2022 para su impresión final.

Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

Investigador Principal
Dra. María Elisa Vega Memije

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E
INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL SIRINGOMA CONDROIDE EN EL HOSPITAL
GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ” DE 1995 A 2021**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Dermatología bajo la dirección de la Dra. María Elisa Vega Memije y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:

**Dra. María Elisa Vega Memije
Investigador Principal**

**Dra. Alexandra Emma Pérez Campos
Investigador Asociado Principal**

**Dra. Sonia Toussaint Caire
Investigador Asociado**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Alejandro Pérez Tovar y Martha Alejandra Campos García, que a lo largo de la vida me han guiado por el camino del trabajo y esfuerzo y me han brindado su apoyo y consejo.

A Andrea Romo residente de Dermatología que me ayudó a revisar las laminillas y a realizar la base de datos.

A Karen Uriarte, pasante de servicio social por ayudarme con la elaboración del protocolo de investigación.

Al Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” y la Universidad Autónoma de México por formarme como especialista y permitirme el uso de sus instalaciones e insumos.

Al servicio de Dermatopatología, especialmente a mis adscritas la Dra. Elisa Vega, Dra. Sonia Toussaint y la Dra. Miren Lorea por formarme y permitirme realizar mi especialidad durante 2 años. Han sido fundamental para adquirir conocimientos y destrezas para realizar adecuados.

A Héctor Trinidad, técnico de laboratorio que me ayudó con la realización de las tinciones de inmunohistoquímica.

Índice

	Pág.
1.RESUMEN	7
2.INTRODUCCIÓN	9
3.MATERIALES Y MÉTODOS	11
4.RESULTADOS	13
5.DISCUSIÓN	15
6.CONCLUSIONES	19
7.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
8.ANEXOS	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El siringoma condroide (SC) o también conocido como tumor mixto es un tumor cutáneo benigno originado de las glándulas sudoríparas. Este constituye la contraparte cutánea del tumor mixto o adenoma pleomorfo de la glándula salival.

Se trata de un tumor poco frecuente, con una incidencia de 0.01% a 0.0098% de los tumores de piel. Histológicamente el SC tiene un componente epitelial y otro mesenquimal, con componente de glándulas sudoríparas en un estroma cartilaginoso. Clásicamente se han clasificado como de tipo ecrino o apocrino en función de su origen histológico. En cuanto a su patogénesis, se ha discutido sobre el origen glandular.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas del siringoma condroide en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de 1995 a 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y ambispectivo. Al obtener la aprobación de los Comités de Investigación y Ética en investigación, se realizó una búsqueda en la base de datos de la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido de 1995 a 2021, se seleccionó tejido embebido en parafina de pacientes con diagnóstico histológico de siringoma condroide o tumor mixto. De un total de 9489 biopsias de tumores de piel benignos y malignos, se obtuvieron 24 casos con diagnóstico siringoma condroide, de los cuales solo 18 contaban con datos clínicos disponibles y material para su estudio. Se registró la información clínica y algunas características histológicas. Se solicitaron las siguientes tinciones de inmunohistoquímica: S100, EMA, citoqueratina 5/6 y actina de músculo liso. Se determinó la positividad, el tipo de tinción y las estructuras positivas.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 18 casos con diagnóstico de siringoma condroide de los cuales el 72.2% fueron hombres, la media de edad fue de 46.8 años, la topografía más común fueron la piel de los labios, seguidos de nariz y piel cabelluda. La media de evolución fue de 41.8 meses. El tamaño promedio de las lesiones fue de 19.9 mm. Histológicamente la mayoría de las lesiones estaban bien delimitadas, con localización dérmica con extensión a tejido celular subcutáneo. El subtipo más frecuente fue el apocrino y el estroma predominante fue condroide.

En un caso no se pudieron realizar estudios de inmunohistoquímica por lo que solo se realizaron en 17 casos. EMA fue positivo difuso en el 82.3% de los casos en la capa interna de las células tubulares. CK5/6 fue positivo en el 58.8% de los casos en la capa periférica de las células tubulares. AML presentó positividad focal en menos de la mitad de los casos en la capa interna de las células tubulares. S100 fue positivo difuso en más de la mitad de los casos tanto en la capa interna como en la capa periférica de las células tubulares y en las células estromales.

CONCLUSIONES:

Los hallazgos histológicos son característicos, en algunos casos existe dificultad para determinar su origen ecrino o apocrino, la expresión de inmunohistoquímica es similar en los dos tipos. Se observó expresión de marcadores epiteliales en la capa interna de las células tubulares y de marcadores mioepiteliales tanto en la capa interna como en la periférica de las células tubulares, con baja expresión de AML lo que sugiere un grado de diferenciación mioepitelial incompleta en estas células.

2. INTRODUCCION

El siringoma condroide (SC) o también conocido como tumor mixto es un tumor cutáneo benigno de las glándulas sudoríparas ^{1,2}. Este constituye la contraparte cutánea del tumor mixto o adenoma pleomorfo de la glándula salival ³.

El término siringoma condroide fue usado por primera vez en 1961 por Hirsh y Helwing como un tumor que presenta estructuras propias de la glándula sudorípara en un estroma de aspecto cartilaginoso ³. Se trata de un tumor poco frecuente, con una incidencia de 0.01% a 0.0098% ², afecta comúnmente a varones adultos ⁴.

Clínicamente se caracteriza por neoformaciones nodulares subcutáneas, no ulceradas, de consistencia dura y superficie lisa de color piel o eritematosas, asintomáticos y de crecimiento lento. Pueden medir de 1 a 3 centímetros de diámetro y existen reportes de hasta 9 centímetros ^{5,6}.

Histológicamente el SC tiene un componente epitelial y otro mesenquimal, con componente de glándulas sudoríparas en un estroma cartilaginoso o mixoide ⁷. Clásicamente se han clasificado como de tipo écrino o apócrino en función de su apariencia histológica ⁸. En los de tipo écrino se encuentran espacios luminales pequeños, conformados por una sola línea de células cuboidales epiteliales, sin ramificación ni secreción apócrina, mientras que en el tipo apócrino se aprecian espacios luminales de aspecto tubular y quístico, ramificados y delimitados por dos hileras de células epiteliales cuboidales ⁹.

Aunque la literatura anterior defendía de forma variable esta derivación ecrina o apocrina, se reconocen variantes que se diferencian hacia ambas (incluida la diferenciación folicular) ¹⁰.

Presenta inmunotinción positiva para S-100, citoqueratina, antígeno epitelial de membrana (EMA), vimentina, actina, proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y p63 ¹¹.

En cuanto a su patogénesis, se ha discutido sobre el origen glandular. La morfología microscópica de SC es muy similar a la del adenoma pleomorfo de la glándula salival. En algunos estudios la inmunohistoquímica ha sido de utilidad para determinar el origen de las glándulas salivales ⁷.

El adenoma pleomorfo típico tiene un aspecto bifásico, la mayor parte del componente epitelial es de naturaleza glandular. Las glándulas neoplásicas tienen un revestimiento compuesto por dos tipos de células, las células mioepiteliales y las basales. El estroma puede tener un aspecto mixoide inespecífico, aunque por lo general se encuentran áreas de diferenciación cartilaginosa. Existe evidencia morfológica, ultraestructural, inmunohistoquímica y molecular convincente que sugiere que estos elementos mesenquimales comparten el mismo origen que las células epiteliales y que representan células mioepiteliales modificadas. Ultraestructuralmente, también está presente un continuo de características citoplásmicas desde las células epiteliales hasta las mesenquimatosas ¹².

Argenyi *et al.* en 1988, después de estudiar 12 casos de tumor mixto cutáneo por inmunohistoquímica, concluyeron que la capa celular interna de los componentes tubuloglandulares tiene características epiteliales distintas en la positividad con citoqueratinas (CK), antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno de membrana epitelial (EMA), mientras que la capa celular externa mostró resultados negativos para actina específica de músculo (MSA), desmina, CEA, EMA y CK y mostró inmunoeexpresión para vimentina, proteína S-100, enolasa específica de neurona (NSE) y en tres casos para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Las células estromales y, en menor medida, los nidos sólidos expresaron inmunofenotipos similares a los de la capa celular externa. Según estos autores, estos datos sugieren que los componentes del estroma pueden derivar de las células externas de los elementos tubuloglandulares pero no confirman su diferenciación mioepitelial exclusiva ¹³.

Domínguez *et al.* en otro estudio inmunohistoquímico de 15 casos de tumor mixto cutáneo llegaron a conclusiones similares, con la salvedad de que estos autores detectaron positividad para AML en las células de la capa externa de los túbulos, así como en células aisladas y en los pequeños agregados de células inmersos en el estroma, y concluyó que las células mioepiteliales juegan un papel importante en la histogénesis de los tumores cutáneos mixtos ¹⁵.

Hassab El-Naby *et al.*, en 1989, estudiaron 64 casos de tumores cutáneos mixtos mediante microscopía convencional e inmunohistoquímica. Estos autores distinguieron entre los dos tipos de tumor cutáneo mixto, ecrino y apocrino, de acuerdo con la clasificación previamente establecida por Headington, y observaron hallazgos de diferenciación folicular y/o sebácea en ejemplares de la variante apocrina. La conclusión de estos autores fue que los estudios

inmunohistoquímicos no fueron útiles para distinguir entre diferenciación ecrina y apocrina en esta neoplasia ¹¹.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica total. A pesar de su comportamiento benigno, existen reportes de malignidad, asociados a recurrencia local y metástasis, la cual puede ocurrir en ganglios linfáticos, pulmones, hueso y sistema nervioso central. Por lo tanto, se recomienda seguimiento posterior a la extirpación ¹⁴.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de datos y muestras

Todos los aspectos de nuestra investigación se realizaron de acuerdo con las pautas éticas conocidas. (p. ej., la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont).

Se realizó una búsqueda en la base de datos de la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido de 1995 a 2021, con diagnóstico histológico de siringoma condroide o tumor mixto, se encontraron 24 casos con de un total de 9,489 biopsias de tumores de piel tanto benignos como malignos. Solo se consideraron 18 casos que contaban con bloques de parafina y datos clínicos disponibles.

Análisis clínico-patológico

Se registraron las siguientes variables obtenidas de los datos clínicos: edad al momento de la toma de biopsia, sexo, sitio anatómico, tiempo de evolución (meses) y tamaño macroscópico de la neoformación.

En cuanto a los datos histopatológicos se registró:

- Diagnóstico histológico
- Arquitectura multilocular o unilocular
- Localización en dermis, tejido celular subcutáneo (TCS) o dérmico con extensión a TCS.
- Tipo de diferenciación predominante (ecrino, apocrino o mixto), el tipo de estroma (mixoide, condroide o ambos).
- Si la lesión estaba bien circunscrita o no.
- El patrón del componente epitelial: túbulos, hebras cortas, agregados sólidos, células individuales y estructuras similares a “renacuajos”.

- El tipo de diferenciación: ecrina, apocrina, mixta (ecrina y apocrina), folicular y sebácea. La diferenciación ecrina se determinó por presentar elementos ductales redondos no ramificados revestidos por una sola capa de células cuboidales. La diferenciación apocrina se determinó por presentar un patrón caracterizado por estructuras tubulares de diferentes tamaños delimitados por dos capas de células epiteliales. Las células epiteliales luminales (internas) son columnares y presentan secreción por decapitación. Las células de la capa externa son cuboidales.
- El componente predominante del estroma, se registró como mixoide, condroide, lipomatoso, fibroso y óseo.

Análisis con inmunohistoquímica

El tejido de 17 casos fue procesado con técnica habitual para realizar inmunotinciones para los siguientes anticuerpos: antígeno epitelial de membrana (EMA), Citoqueratina 5/6 (CK5/6), actina de músculo liso (AML) y S100.

Se determinó si la tinción de inmunohistoquímica era positiva focal o difusa o si era negativa. Se registró si la tinción de inmunohistoquímica era positiva difusa o focal en el componente epitelial o estromal. Del componente epitelial se determinó si era positiva en la capa interna (luminal) o en la capa periférica.

Procedimiento y procesamiento

1. Búsqueda en la base de datos del Departamento de Dermatopatología desde 1995 al 2021, obtención de 18 casos con diagnóstico de siringoma condroide/ tumor mixto de la piel
2. Registro de datos clínicos de los 18 casos con diagnóstico de siringoma condroide/ tumor mixto.
3. Recolección de 18 bloques de parafina con diagnóstico de siringoma condroide/ tumor mixto de la piel.
4. Revisión de laminillas para hacer la descripción de las características histopatológicas.
5. Selección de bloques de parafina para realización de inmunohistoquímica con EMA, CK 5/6, AML, S100.
6. Análisis e interpretación de datos por 2 dermatatólogos (MEVM y MLCH) y 1 residente de dermatopatología (AEPC) después de realizados los procesos técnicos de inmunohistoquímica.

- a) Llenado de hoja de captura de datos con las variables y características histológicas.
- b) Evaluación de laminillas con inmunohistoquímica y registro de sus características inmunohistoquímicas.

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el comité de ética y de investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González con el número de registro **06-63-2022**

4. RESULTADOS

4.1 Características clínico-patológicas

Se localizaron 24 casos diagnosticados como siringoma condroide/ tumor mixto de los cuales 6 no contaban con material para su estudio histopatológico e inmunohistoquímico, por lo que se incluyeron un total de 18 muestras. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 46.8 años, con una relación hombre: mujer de 2.6:1. El sitio anatómico más afectado fueron la piel de labios (4/18), seguido de nariz (3/18) y piel cabelluda (3/18), posteriormente párpados (2/18), mejillas (2/18), cuello (2/18) y región preauricular (1/18), un caso se encontró una topografía poco descrita que fue borde plantar (1/18). En cuanto a la evolución, es decir, desde el inicio de los síntomas hasta la atención médica, tuvo una media de 41.8 meses con una mediana de 36 meses. La media del tamaño fueron 19.9 mm, con una mediana de 15 milímetros. Las características clínicas de todos los casos estudiados se resumen en las **Tabla 1**.

Respecto a los hallazgos histológicos, la arquitectura más frecuente fue unilocular con 11 casos y 7 casos fueron multiloculares. La localización más frecuente fue dérmica con extensión a tejido celular subcutáneo (14 casos), seguido de dermis (4 casos). Del total de casos, 16 (88.8%) se encontraban bien delimitados, un caso (5.5%) mal delimitado y un caso (5.5%) fragmentado.

En cuanto al patrón del componente epitelial, se observó una mezcla de patrones, siendo la formación de túbulos lo más frecuente en 16 de 18 casos, cordones y agregados sólidos en 10 de 18 casos, se observaron estructuras en renacuajo en 2 casos y células individuales en 1 caso.

La diferenciación más frecuente fue apocrina con 12 casos (66.6%), seguida de la ecrina con 4 casos (22.2%) y posteriormente en 2 casos (11.1%) se observó diferenciación tanto ecrina como apocrina.

Respecto al estroma 11 (61.1%) de los casos presentaban combinaciones de elementos estromales y de éstos el más frecuente fue condroide y mixoide en 6 casos (33.3%).

Las características histopatológicas de todos los casos estudiados se resumen en las **Tabla 2**.

4.2 Análisis inmunohistoquímico

De los 18 casos, en uno no fue posible realizar las tinciones de inmunohistoquímica debido a calcificación del tejido, por lo que dichos estudios de inmunohistoquímica solo se realizaron en 17 casos.

4.2.1 Expresión de EMA

De los 17 casos, este anticuerpo fue positivo difuso en la capa interna de los agregados de células tubulares en la mayoría de los casos (82.3%). Se observó positividad en la secreción luminal en más de la mitad de los casos (52.9%). Fue negativo en el 100% de los casos tanto en la capa periférica de los agregados de las células tubulares, como en las células estromales.

4.2.2 Expresión de CK 5/6

La expresión de CK 5/6 fue variable, en la capa periférica de las células tubulares la mayoría de los casos (47.05%) fueron negativos, seguido de positividad difusa en el 35.29% de los casos y positividad focal en el 17.64%.

En la capa periférica de las células tubulares se observó mayormente positividad difusa (58.8%) de los casos, positividad focal en 4 casos (23.52%) y negatividad en el 3% (17.64%).

En las células estromales solo un caso (5.88%) fue positivo focal y el resto de los casos fueron negativos.

4.2.3 Expresión de AML

En la mayoría de los casos (58.8%) fue negativa en la capa interna de las células tubulares, en el resto de los casos (41.17%) fue positiva focal.

Respecto a la capa periférica de las células estromales, esta fue negativa en el 100%.

Se observó positividad focal en un caso (5.88%) en las células estromales, en el resto fue negativo.

4.2.4 Expresión de S100

En más de la mitad de los casos (58.8%) se observó positividad difusa en la capa interna de las células tubulares, seguido de positividad focal en el 29.4%, con dos casos (11.7%) negativos.

En la capa periférica de las células tubulares se observó positividad difusa en la mayoría de los casos (58.8%), seguido de positividad focal en el 35.29% y un caso negativo (5.88%).

En las células estromales el 52.9% tuvieron positividad difusa, 11.7% de los casos con positividad focal y 35.29% de los casos negativos.

Un resumen de la expresión de los anticuerpos se resume en la Tabla 3.

5. DISCUSIÓN.

El siringoma condroide o tumor mixto es una neoplasia rara con una frecuencia reportada entre 0.01% y 0.98% ⁷.

En nuestro estudio se observó más frecuente en hombres (relación H:M de 2.6:1), lo cual concuerda con la literatura. Respecto a la edad la media de presentación fue de 46.8 años. La mayor parte de los casos se presentaron en piel de labios, seguidos de nariz y piel cabelluda, y con menor frecuencia en mejillas, párpados y cuello. Encontramos presentaciones atípicas como el borde plantar. El promedio de tamaño fue de 19.9 milímetros (mm).

Estos hallazgos clínicos son similares a los reportados por Wan *et al* ⁷.

Respecto a las características histológicas, la mayor parte de nuestros casos eran lesiones bien circunscritas, con arquitectura unilocular y afección de la dermis con extensión a tejido celular subcutáneo; hallazgos similares a los encontrados por Kazakov *et al* ¹⁶, sin embargo, este estudio solo fue realizado en siringomas condroides (tumores mixtos) con diferenciación ecrina. El patrón del componente epitelial presentado con mayor frecuencia en nuestros casos fue la formación de túbulos, los cuales podían presentar una sola capa de células si eran ecrinos o una doble capa de células en caso de ser apocrinos. Posteriormente en igual frecuencia se observaron cordones y agregados sólidos de células epiteliales. Solamente en un caso se encontraron células individuales y en 2 casos se encontraron estructuras en renacuajo, éstos dos últimos casos presentaban diferenciación ecrina; hallazgos similares a los encontrados por Kazakov *et al* ¹⁶.

Normalmente el componente secretor de las glándulas ecrinas, está rodeado de una membrana basal gruesa y está rodeado de tejido conectivo laxo en ocasiones con mucina. La capa externa está compuesta por células mioepiteliales contráctiles y la capa interna por células secretoras de dos tipos: grandes células claras y células pequeñas oscuras secretoras de glicoproteínas. Debido a la expresión de filamentos de queratina parecen de origen ectodérmico. Por lo tanto, las células mioepiteliales se desarrollan a partir de las células epiteliales de la punta de la espiral secretora y no, como cabría esperar, de las células mesenquimatosas adyacentes ¹⁰.

En condiciones normales la inmunotinción con EMA se puede detectar a lo largo del lumen de la unidad secretora y delineando los canalículos intercelulares. También está presente alrededor del borde luminal del conducto y, a menudo, está presente en grandes cantidades dentro de la luz. Las células mioepiteliales pueden ser identificadas con la inmunotinción para S100, desmina y actina de músculo liso ¹⁰.

Las glándulas apocrinas se encuentran predominantemente en las regiones anogenital y axilar, pero también se encuentran en el conducto auditivo externo (glándulas ceruminosas), el párpado (glándula de Moll) y dentro de la areola. Se derivan de la epidermis y se desarrollan como una excrecencia del epitelio folicular. Aparecen por primera vez durante el cuarto o quinto mes de gestación. se desconoce su función en humanos, pero en otros mamíferos son responsables de la producción de olores y tienen importancia en la atracción sexual. Su porción secretora contiene una capa externa discontinua de células mioepiteliales y una capa interna de células cuboidales y columnares eosinofílicas. La capa interna de la porción secretora contiene un único tipo de célula secretora columnar que contiene numerosos gránulos grandes y densos ubicados en el aspecto apical, que contribuyen a la secreción rica en lípidos que se produce. La porción ductal está compuesta por una doble capa de células, que puede ser indistinguible de la porción ductal de las glándulas ecrinas. Normalmente la inmunotinción con EMA marca el citoplasma de las células secretoras y se acentúa a lo largo del borde luminal. También está presente a lo largo de la cara luminal del conducto apocrino. Las células mioepiteliales de la unidad secretora son reactivas para la proteína S-100 y la actina del músculo liso ¹⁰.

Respecto a la diferenciación, clásicamente los tumores mixtos o siringomas condroides se han dividido en ecrinos o apocrinos. Los apocrinos muestran una variación considerable en sus componentes epiteliales, mioepiteliales y estromales y se caracterizan más comúnmente por

estructuras tubulares ramificadas incrustadas en una matriz condroide y/o mixoide. Los túbulos están compuestos por una capa externa de células mioepiteliales y una capa interna de células epiteliales, esta última a menudo manifiesta secreción apocrina. La diferenciación folicular y sebácea también es una característica en muchos casos, y esta diferenciación tripartita se toma para apoyar la naturaleza apocrina de la neoplasia, reflejando el parentesco embriológico de los elementos de la unidad folículo-sebácea-apocrina. En contraste con su contraparte apocrina, los tumores mixtos ecrinos no muestran signos de secreción apocrina ni evidencia de diferenciación a lo largo de otras líneas de la unidad folículo-sebácea-apocrina (de ahí su clasificación como lesiones putativas ecrinas). El componente epitelial de estas neoplasias se compone de elementos tubulares de una sola capa de células, pequeños nidos epiteliales, hebras y cordones, o unidades de células individuales ubicadas en un estroma mixoide y/o condroide ¹⁷.

Además, algunos autores han documentado la presentación clínica de tumores mixtos ecrinos en sitios típicos de neoplasias apocrinas lo cual cuestiona el dogma de que la neoplasia es de naturaleza ecrina o apocrina ¹⁶.

En nuestros casos la mayoría de los casos (66.6%) fueron apocrinos, 22.2% ecrinos, y en 2 casos (11.1%) se observó una diferenciación tanto apocrina como ecrina, cabe mencionar que en estos dos últimos casos predominaba la diferenciación apocrina. Algunos autores mediante estudios de microscopía de luz y microscopía electrónica han reportado esta dificultad en realizar una división entre la diferenciación ecrina y apocrina de los tumores mixtos, denominando la existencia de una glándula "apoecrina" con morfología híbrida ¹¹.

En cuanto al estroma la mayor parte de los casos presentaron combinación de elementos estromales, predominando el condroide en 14 casos (77.7%), seguido del mixoide (66.6%), 5 casos (29.7%) con metaplasia ósea, fibroso en 4 casos y lipomatoso en 3 casos.

De los 18 casos, no se pudo realizar estudios de inmunohistoquímica en 1 caso ya que el tejido presentaba osificación prominente.

EMA (antígeno epitelial de membrana) es una glicoproteína transmembrana que se expresa normalmente en las glándulas sebáceas y en las glándulas sudoríparas. Su expresión fue positiva difusa en la mayoría de los casos (82.3%) en la capa interna de las células tubulares y en más de la mitad de los casos en la secreción tubular. En los 3 casos que se presentó negatividad a este anticuerpo, la diferenciación era apocrina. Estos hallazgos son muy similares

a los de Wan *et al*⁷, que encontraron positividad para EMA en la capa interna de las células tubulares en 21/21 casos registrados.

Anti-CK 5/6, es un anticuerpo monoclonal que reconoce un filamento intermedio de queratina de alto peso molecular y se ha encontrado que es un marcador útil de diferenciación escamosa. La expresión de CK 5/6 se ha estudiado en numerosas neoplasias epiteliales, y ha demostrado cierta utilidad para ayudar a diferenciar el sitio de origen de ciertas neoplasias malignas, así como para diferenciar el carcinoma de células escamosas del adenocarcinoma. Se ha expresado en estructuras anexiales cutáneas normales, así como en algunas neoplasias cutáneas anexiales¹⁸. En nuestro estudio la expresión fue variable encontrando positividad difusa en la capa interna de las células tubulares en el 35.29% de los casos y en el 58.8% de los casos en la capa periférica de las células tubulares. Un caso presentaba algunas células estromales focalmente positivas. Nuestros hallazgos contrastan con la serie de Wan *et al*⁷, donde CK5/6 fue positiva en la capa interna en 95.23% de los casos y en la capa periférica en 80.95% de los casos.

La actina de músculo liso (AML) es una proteína que es positiva en músculo liso, incluyendo el músculo liso de los vasos, se expresa en miofibroblastos y en células mioepiteliales. Se observó expresión focal en menos de la mitad de los casos (41.7%) en la capa interna de las células tubulares, y positividad focal en un caso en las células estromales. Se observaron otras estructuras como vasos sanguíneos y miofibroblastos que resaltaban con esta inmunotinción. Estos hallazgos contrastan con lo reportado con Wan *et al*⁷ ya que en su serie se presentó positividad en 14 de 21 casos (66.6%) en la capa periférica del epitelio.

S-100 es una proteína ácida de 20 kDa fijadora de calcio, que recibe ese nombre por su solubilidad en sulfato amónico al 100%. La proteína está compuesta por dos subunidades, α y β , que se combinan para formar tres isotipos. El isotipo α - α se encuentra normalmente en miocardio, músculo esquelético y neuronas; el isotipo α - β está presente en melanocitos, glía, condrocitos y anexos de la piel y el isotipo β - β se observa en las células de Langerhans y de Schwann. Mediante inmunohistoquímica, es posible demostrar la presencia de proteína S-100 en un gran número de tejidos normales, como algunas neuronas y glía, células de Schwann, melanocitos, células de Langerhans, células reticulares interdigitantes de los ganglios linfáticos, condrocitos, células mioepiteliales y conductos de las glándulas sudoríparas, glándulas salivales y de la mama¹⁹. En nuestros casos se observó positividad difusa en más de la mitad

de los casos, tanto en la capa interna de las células tubulares (58.8%), como en la capa periférica (58.8%) y en las células estromales (52.9%). En comparación con el estudio de Wan *et al* ⁷, ellos encontraron 100% de positividad para S100 en la capa periférica de las células tubulares y menos del 10% de positividad en la capa interna de las células tubulares. Existen otros estudios como el de Kazakov *et al* ¹⁶, en el que se observó expresión de S100 de forma positiva difusa en el 100% de los casos (n=18) en todo el componente epitelial.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, los hallazgos histológicos son característicos, en algunos casos existe dificultad para determinar su origen ecrino o apocrino, la expresión de inmunohistoquímica es similar en los dos tipos.

La inmunohistoquímica reveló que el epitelio interno del conducto glandular expresa principalmente EMA, mientras que el epitelio externo fue positivo para CK 5/6 y S100. La inmunotinción para AML fue positiva focal en menos de la mitad de los casos en la capa interna de las células tubulares. La expresión tanto de marcadores epiteliales (EMA y CK5/6) como mioepiteliales (S100) en las células tubulares, con baja expresión de AML sugiere que estas células son mioepiteliales sin embargo con un grado de diferenciación incompleto.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vrotsos E, Alexis J. Chondroid syringoma. *Cutis*. 2014;93(2):68;77-8
2. Yavuzer R, Basterzi Y, Sari A, et al. Chondroid syringoma: a diagnosis more frequent than expected. *Dermatol Surg* 2003;29:179–81
3. Chen A, Moreano E, Houston B, Funk GF. Chondroid syringoma of the head and neck: clinical management and literature review. *Ear Nose Throat J*. 1996;75:104-8
4. Sheikh SS, Pennanen M, Montgomery E. Benign chondroid syringoma: report of a case clinically mimicking a malignant neoplasm. *J Surg Oncol* 2000;73:228–30
5. Sungur N, Uysal A, Gumus M, Kocer U. An unusual chondroid syringoma. *Dermatol Surg*. 2003;29:977-9
6. Magro G, Floridia F, Geraci G, et al. Lipomatous apocrine mixed tumor of the skin: an unusual giant lesion occurring in the breast. *J Cutan Pathol* 2009;36:692–6

7. Wan H, Xu M, Xia T. Clinical and pathological study on mixed tumors of the skin. *Medicine* (2018) 97:36 (e12216).
8. Bisceglia M, Clemente CR, Vario M, Cafaro A, Pasquinelli G. Hyaline-cell chondroid syringoma. Morphological, immunohistochemical and ultrastructural study of a case and review of literature. *Pathologica*. 1997;89:540-5
9. Villalón G, Monteagudo C, Martín JM, Ramón D, Alonso V, Jordá E. Siringoma condroide: revisión clínica e histológica de ocho casos [Chondroid syringoma: a clinical and histological review of eight cases]. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(9):573-7
10. Tumors of the sweat glands in Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of skin*. 4th Edition. Elsevier Saunders, 2012. p.1508-1570.
11. Hassab-El-Naby HM, Tam S, White WL, Ackerman AB. Mixed tumors of the skin: a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 1989;11:413–28
12. McHugh JB. Major and Minor Salivary glands in Rosai, Juan, Lauren V. Ackerman, and Juan Rosai. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11th Edition. Edinburgh: Mosby, 2011. P. 235-268
13. Argenyi ZB, Balogh K, Goeken JA. Immunohistochemical characterization of chondroid syringomas. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:662–9.
14. Gardner JM. Malignant Mixed Tumor of Skin. In: Rongioletti F, Margaritescu I, Smoller BR, editors. *Rare Malignant Skin Tumors*. New York: Springer; 2015
15. Dominguez Iglesias F, Fresno Forcelledo F, Soler Sanchez T, Fernandez García L, Herrero Zapatero A. Chondroid syringoma: a histological and immunohistochemical study of 15 cases. *Histopathology*. 1990;17:311–7.
16. Kazakov D, D Kacerovska, M. Hantschke, B. Zelger. Cutaneous Mixed Tumor, Eccrine Variant: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 50 Cases, With Emphasis on Unusual Histopathologic Features. *Am J Dermatopathol* 2011;33:557–568
17. Abenoza P, Ackerman AB. *Neoplasms With Eccrine Differentiation*. 1st ed. Philadelphia, PA, London: Lea & Febiger; 1990.
18. Plumb, Stephen J. DO; Argenyi, Zsolt B. MD; Stone, Mary S. MD; De Young, Barry R. MD. Cytokeratin 5/6 Immunostaining in Cutaneous Adnexal Neoplasms and Metastatic Adenocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2004;26:447–451
19. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 7th ed. Editorial Mosby: 2021

8. ANEXOS

8.1 TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS.

Tabla 1. Características clínicas

Características clínicas	Todos los casos (n=18)
Edad al diagnóstico (años)	
Media	46.8
Mediana (rango)	50.5
Sexo, n (%)	
Hombres	13 (72.3%)
Mujeres	5 (27.7%)
Localización	
Labios	4 (22.2%)
Nariz	3 (16.6%)
Piel cabelluda	3 (16.6%)
Mejillas	2(11.1%)
Párpados	2(11.1%)
Cuello	2(11.1%)
Preauricular	1(5.5%)
Pie	1(5.5%)
Evolución (meses)	
Media	41.8
Mediana (rango)	36
Tamaño	
Media	19.9
Mediana (rango)	15

Tabla 2. Características histopatológicas

Características histopatológicas	Todos los casos (n=18)
Arquitectura	
Multilocular	7
Unilocular	11
Localización	

Dermis	4
Tejido celular subcutáneo (TCS)	0
Dérmico con extensión a TCS	14
Circunscripción	
Bien delimitado	16
Mal delimitado	1
Fragmentado	1
Patrón del componente epitelial:	
Túbulos	16/ 18
Cordones	10/ 18
Agregados sólidos	10/ 18
Células individuales	1/ 18
Estructuras en renacuajo	2/ 18
Diferenciación	
Ecrina	4
Apocrina	12
Ecrina y apocrina	2
Folicular	0
Sebácea	0
Estroma	
Mixoide	12
Condroide	14
Lipomatoso	3
Fibroso	4
Ósea	5

Tabla 3. Características inmunohistoquímicas de los 17 casos de siringoma condroide.

Sitio de tinción	Marcador de Inmunohistoquímica n=17 (%)											
	EMA			CK5/6			AML			S100		
	Negativo	Positivo difuso	Positivo focal	Negativo	Positivo difuso	Positivo focal	Negativo	Positivo difuso	Positivo focal	Negativo	Positivo difuso	Positivo focal
Capa interna de los agregados de células tubulares	3 (17.6%)	4 (23.5%)	10 (58.8%)	8 (47.05%)	6 (35.29%)	3 (17.64%)	10 (58.8%)	0	7 (41.17%)	2 (11.7%)	10 (58.8%)	5 (29.4%)
Capa periférica de los agregados de células tubulares	17 (100%)	0	0	3 (17.64%)	10 (58.8%)	4 (23.52%)	17 (100%)	0	0	1 (5.88%)	10 (58.8%)	6 (35.29%)
Células estromales	17 (100%)	0	0	16 (94.1%)	0	1 (5.88%)	16 (94.1%)	0	1 (5.88%)	6 (35.29%)	9 (52.9%)	2 (11.7%)
Secreción luminal	8 (47.05%)	9 (52.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

8.2 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas del siringoma condroide en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de 1995 a 2021

No _____
 Numero de biopsia _____

SEXO	<input type="checkbox"/> FEMENINO <input type="checkbox"/> MASCULINO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	<input type="checkbox"/> 1-3 MESES <input type="checkbox"/> 4-6 MESES <input type="checkbox"/> >6 MESES
EDAD	<input type="checkbox"/> 0-15 AÑOS <input type="checkbox"/> 16-30 AÑOS <input type="checkbox"/> 31-45 AÑOS <input type="checkbox"/> 46-60 AÑOS <input type="checkbox"/> >60 AÑOS	TOPOGRAFÍA	<input type="checkbox"/> FRENTE <input type="checkbox"/> LABIO <input type="checkbox"/> MEJILLAS <input type="checkbox"/> TRONCO <input type="checkbox"/> EXTREMIDADES SUPERIORES <input type="checkbox"/> EXTREMIDADES INFERIORES
DIFERENCIACIÓN	<input type="checkbox"/> ÉCRINO <input type="checkbox"/> APRÓCINO	ESTROMA	<input type="checkbox"/> CONDROIDE <input type="checkbox"/> MIXOIDE <input type="checkbox"/> LIPOMATOSO
MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA	<input type="checkbox"/> S100 <input type="checkbox"/> EMA <input type="checkbox"/> ACTINA DE MUSCULO LISO <input type="checkbox"/> CK5/6		

8.3 IMÁGENES

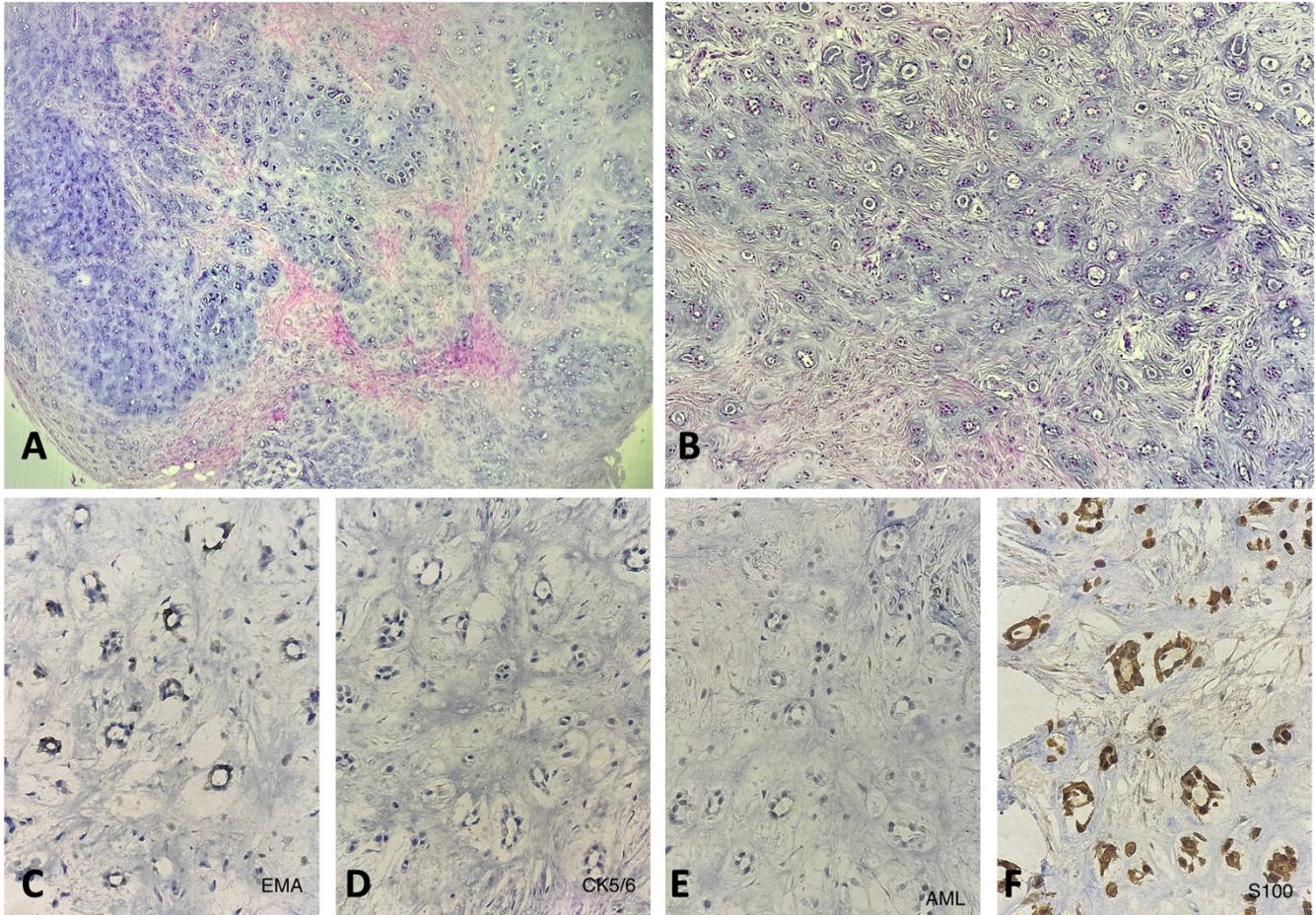


IMAGEN 1.

HyE 4x Siringoma condroide ecrino. Se observa la formación de ductos con una sola capa de células epiteliales inmersos en un estroma condroide (A). HyE Acercamiento 10x (B). Inmunotinción para EMA positiva en las células epiteliales (capa interna de las células tubulares) (C). CK5/6 (D) y AML (E) negativas. S100 positivo difuso en las células epiteliales (F).

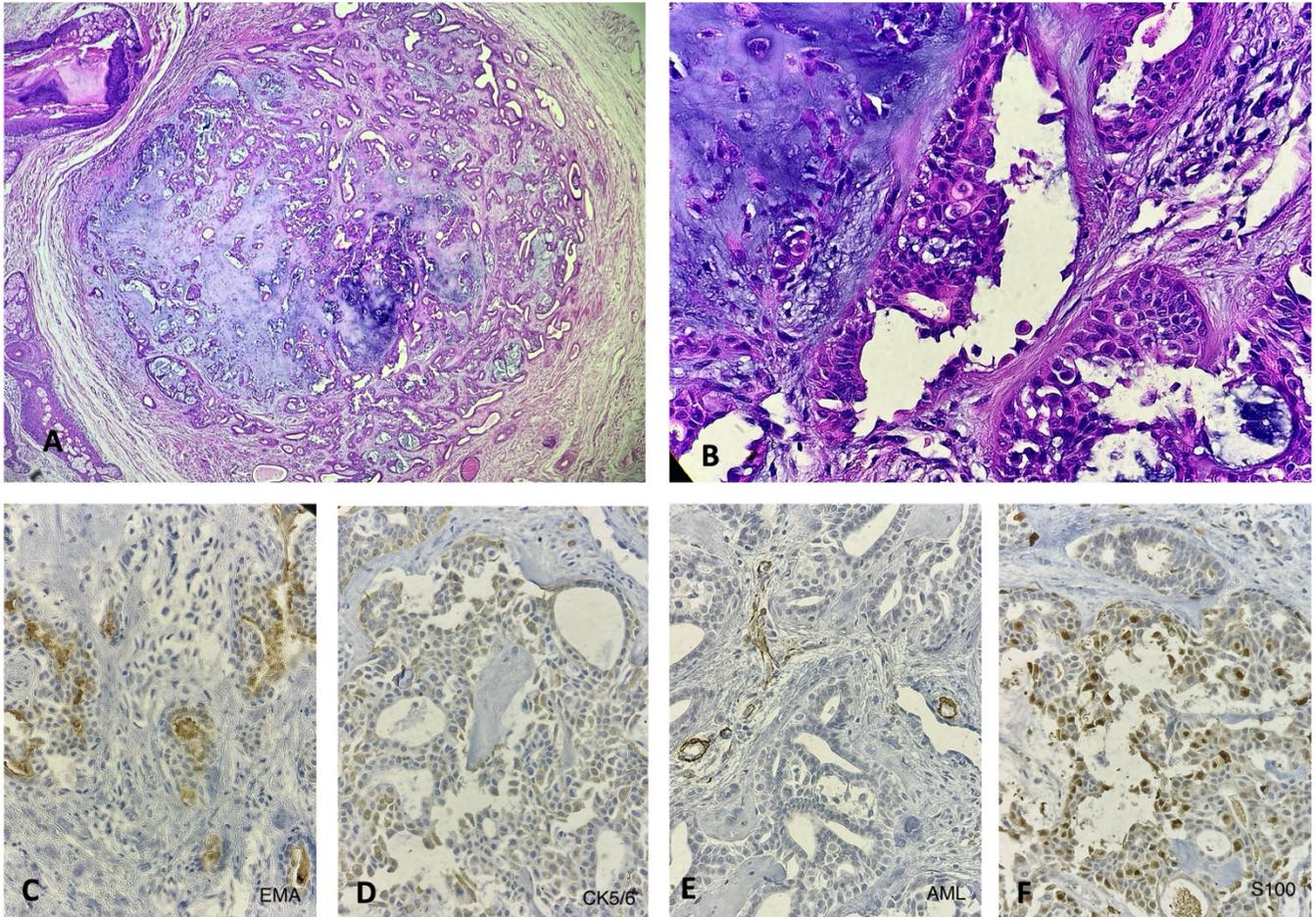


IMAGEN 2.

HyE 4x Siringoma condroide apocrino. Se observa la formación de ductos con ramificaciones en un estroma condroide y mixoide(A). HyE Acercamiento 10x donde se observa secreción por decapitación (B). Inmunotinción para EMA positiva focal en las células epiteliales (capa interna de las células tubulares) (C). CK5/6 positiva focal en la capa interna y periférica de las células tubulares (D). AML positiva focal en la capa interna (E). S100 positivo difuso en las células epiteliales capa interna y periférica (F).