



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION

CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOPATOLOGÍA**

ESPIRADENOMA

**FRECUENCIA, CORRELACIÓN CLINICO-PATOLÓGICA Y ORIGEN DEL
ESPIRADENOMA EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO “Dr. LADISLAO DE LA
PASCUA” (2005-2010)**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO.



**PRESENTADO POR. : DRA. SUSANA ESTHER MAYA ARANDA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**

DIRECTOR.

DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

ASESOR DE TESIS .

DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO



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.

Espiradenoma
Frecuencia, correlación clínico-patológica y origen del
Espiradenoma en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la
Pascua” (2005-2010)

Dra. Susana Esther Maya Aranda

Vo. Bo.

Dra. Gisela Navarrete Franco
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatopatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

Espiradenoma
Frecuencia, correlación clínico-patológica y origen del
Espiradenoma en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la
Pascua” (2005-2010)

Dra. Susana Esther Maya Aranda

Vo. Bo.

Dra. Gisela Navarrete Franco
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatopatología

Vo. Bo.

Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación

INDICE

Antecedentes

Historia.....	3
Epidemiología.....	4
Etiopatogenia	4
Cuadro clínico.....	6
Diagnóstico diferencial	8
Tratamiento	9
Histopatología.....	10
Pronóstico.....	15
Marco teórico.....	16
Antecedentes.....	16
Protocolo de investigación	
Justificación.....	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos.....	19
Metodología	19
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión.....	20
Diseño del estudio.....	20

Variables	20
Correlación clínico patológica	21
Descripción del estudio	21
Recursos	22
Protocolo de búsqueda y resultados:	22
Resultados	23
Inmunohistoquímica	37
Comentarios y conclusiones	41
Bibliografía	44

Historia

En 1896, Unna acuñó el término “espiradenoma” a un tumor benigno de la glándula sudorípara con diferenciación del ovillo secretor.¹

El espiradenoma ecrino fue como tal descrito en 1956 por Kersting y Helwig al estudiar 134 casos, refiriéndose a él como un tumor benigno, poco frecuente, que se desarrolla a partir de la porción secretante y ductal de la glándula sudorípara ecrina; posteriormente se comunicaron más casos aislados.¹

En 1960, Steigmaier y Kersting, Berhorn, Munger y Helwig estudian la sensibilidad del tumor mediante estímulos físicos y farmacológicos, observando que mediante la inyección de acetilcolina y oxitocina se desencadenaban paroxismos de dolor que eran bloqueados por la atropina lo cual sugiere una inducción colinérgica.^{2,3}

El Espiradenoma gigante fue descrito por Cotton en 1986, las lesiones miden de 20-50mm, con marcado grado de vascularización.⁴

De la Barreda y cols. en un estudio realizado en 1995, en 13 pacientes, 4 (30%) no presentaron síntomas asociados y la localización más frecuente fue la cara (61%).²

Los avances en microscopia electrónica permitieron a Hashimoto y cols. Confirmar el origen ecrino de los espiradenomas. Castro y Winkelman emplearon estudios enzimáticos y de microscopia electrónica llegando a considerarlo como un tumor originado de células basales, sin embargo otros autores consideran que estos datos indican que éste pertenece al grupo de tumores inmaduros de glándulas sudoríparas ecrinas o apocrinas.^{1,2}

Epidemiología

Es un tumor poco frecuente del cual no hay un registro estadístico en la literatura mexicana.

Aunque la entidad afecta a ambos sexos, algunos autores refieren un ligero predominio el sexo femenino a razón de 2:1. En otros reportes no se ha encontrado dicha diferencia.² El espiradenoma solitario predomina ligeramente en el sexo masculino.¹.

Usualmente se presenta en adolescentes y adultos jóvenes entre la segunda y cuarta década de la vida¹, aunque se han descrito casos congénitos, múltiples, familiares y relacionados con otros tumores benignos de glándulas sudoríparas con un rasgo de transmisión autosómica dominante, generalmente solo se presenta en menos del 2%.^{1,2,7,8}

Se considera que 45% de los pacientes consultan a los 5 años de evolución y en 26% existe el antecedente de una evolución de 10 o más años.¹

Hasta el año de 1999 existen 17 casos publicados de espiradenoma ecrino múltiple, así como 33 casos con transformación maligna de los cuales 3 corresponden a formas múltiples.⁷

Etiopatogenia

El espiradenoma ecrino es un tumor anexial benigno, poco frecuente, de crecimiento lento que clásicamente se ha considerado que tiene diferenciación que asemeja al de la glándula sudorípara ecrina a partir de su porción secretante y

ductal.¹ Aunque algunos autores consideran que se trata de una lesión con diferenciación apocrina debido fundamentalmente a su asociación con lesiones foliculares.

Excepcionalmente puede malignizarse.¹

En cuanto a la etiopatogenia del dolor, existen diferentes teorías. Una de ellas propone que el dolor se produce por la entrada de líquido en el interior de las lesiones tumorales con distensión de su cápsula que está inervada o del tejido periférico. Otra teoría considera que el dolor es provocado por la contracción de células mioepiteliales, lo cual puede provocarse experimentalmente mediante la inyección de oxitocina.^{2,9}

Por otro lado se ha propuesto un modelo donde la programación epigenética puede influir en los patrones del tumor en pacientes con mutaciones CYLD, esto debido a que las características histológicas de ambos tipos de tumores han sido descritos dentro de la muestra del mismo tumor lo que sugiere una transición entre los dos tipos de tumores.¹⁰

La etiología exacta del espiradenoma sigue siendo una controversia, históricamente fue designado como un tumor de estirpe ecrina. Sin embargo, el espiradenoma a veces puede mostrar diferenciación tubular con una "decapitación" patrón que sería de esperar en una neoplasia de tipo apocrino. Por otro lado también existe controversia de la porción del conducto de la glandular sudorípara de la que deriva.

Como se observa en el Síndrome de Brooke Spiegler, el espiradenoma ocurre comúnmente en forma conjunta con otros tumores cutáneos, como cilindroma, tricoepitelioma y tricoblastoma, lo que apunta hacia el desarrollo del linaje de foliculosebáceo-apocrino en lugar de diferenciación ecrina. Además, si se considera que el espiradenoma es de origen ecrino, la aparición en la palma de la mano o en lengua sería primordial y pocas veces se observa en esta topografía.

En el síndrome de Brooke-Spiegler, el gen afectado es CYLD (gen supresor de tumores) en el cromosoma 16q, y esto se traduce en la clínica en numerosos tumores cutáneos que sugieren su origen del apéndice de parentesco sumamente diferentes, lo cual no ha podido ser explicado. Para poder explicar el origen se sigue utilizando la hipótesis de una célula madre pluripotencial anormal en la unidad foliculosebáceo-apocrina, pudiendo con ello explicar la variedad de tumores que se observa en este síndrome.¹³

Missal y cols. Encontraron que los espiradenomas expresan citoqueratina CK 7 la cual es un marcador sensible para el conducto secretor por que concluyen que el origen del espiradenoma surge de dicha porción de la glándula sudorípara ecrina.¹²

Cuadro clínico

Su topografía no es característica, sin embargo tiene predilección por la región anterior y superior del tronco, abdomen y cara anterior de extremidades superiores; puede localizarse en cabeza, afectando piel cabelluda y otros sitios como pabellón auricular y cavidad nasal; es raro encontrarlo en las palmas.^{8,9} axilas, areolas, periné o genitales, pues son zonas en las que predominan las glándulas de tipo apocrino¹. No existen datos de que el tumor afecte la unión de piel y mucosas o el lecho ungueal^{3,-5,1}

La mayoría de las ocasiones se presenta como una neoformación solitaria (95%).² La lesión es intradérmica o subcutánea se eleva ligeramente sobre la piel y está cubierta por piel sana, pero en ocasiones puede ser de coloración azulada o roja y con telangiectacias en su superficie. Se han descrito excepcionalmente formas gigantes y ulceradas con necrosis.^{2,11} Su consistencia es firme y su evolución es crónica. Mide de 0.3 cm hasta 5cm de diámetro; ocasionalmente se presentan varios tumores pequeños con una distribución lineal, en espiral, multifocales, zosteriforme y que siguen las líneas de Blaschko.^{1, 2,7,9, 13} que son las llamadas

formas múltiples las cuales pueden incluir hasta 200 lesiones; se ha descrito un caso múltiple de distribución nevoide lineal con afección a hemicuerpo derecho desde la cara hasta el pubis 5. Las formas múltiples pueden asociarse a cilindromas y tricoepiteliomas; y existe un caso que asentó sobre un nevo sebáceo en la piel cabelluda.^{2,7}

Hasta en 70 a 90% de los casos puede ser sensible y doloroso en forma espontánea, a la presión o con cambios de temperatura, este dolor es de tipo paroxístico o punzante y rara vez se irradia.^{2,7,10,12}

En ocasiones existe asociación con el síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) el cual es una rara genodermatosis, de transmisión autosómica dominante y penetrancia variable, que predispone a la presentación de distintas neoplasias anexiales especialmente, los tricoepiteliomas cilindromas y espiradenomas. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia simultánea de múltiples cilindromas, tricoepiteliomas y, ocasionalmente, espiradenomas.¹³

Recientemente, la mutación en el gen CYLD ha sido reconocido como un importante gen supresor del tumor con un papel destacado en la regulación del factor nuclear kappa-beta (NF- κ β), un factor de transcripción que promueve la supervivencia celular y oncogenesis. Así, los genes defectuosos de supresión tumoral parecen ser importantes en el desarrollo de espiradenomas lo cual a sido confirmado en el SBS.^{13,14}

En el espiradenoma gigante, son lesiones altamente vascularizadas, las cuales pueden sangran por traumatismo constante debido al tamaño que presentan.⁴

Debe sospecharse malignidad en los casos de crecimiento rápido de una neoformación preexistente de largo tiempo de evolución que puede ser mayor de 10 años, cambios de coloración, ulceración o aumento de la sensibilidad.² Aunque algunos espiradenocarcinomas surgen de novo. En forma general este cáncer

tiende a ser extremadamente agresivo con una fuerte tendencia a desarrollar metástasis.⁵

En los tumores malignos no hay diferencia en la aparición entre ambos sexos ni una edad determinada, aunque algunos autores refieren un predominio en adultos jóvenes,⁵ tampoco una localización característica. Su tamaño puede variar entre 0.8 y 10 cm, generalmente son únicos pero puede haber casos múltiples.²

Varsa, y cols. realizaron el diagnóstico histopatológico de malignidad de un espiradenoma ecrino congénito en una citología obtenida mediante aspiración con aguja fina, sin embargo el procedimiento de elección para el diagnóstico es la biopsia.

El espiradenocarcinoma es un tumor agresivo que puede recidivar tras haber sido extirpado y ocasiona metástasis a ganglios, hueso, pulmón y cerebro, que conducen a la muerte. Por lo anterior se sugiere en caso de sospecha de malignidad, la extirpación con márgenes de seguridad de 2 cm del borde y 1 cm en profundidad con congelación de los márgenes. La cirugía micrográfica de Mohs es otra alternativa. La radioterapia en el sitio de resección ayuda a disminuir las recurrencias.⁸

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse algunas entidades en el diagnóstico diferencial clínico y/o histopatológico como son: neuroma, neurofibroma, neurilemoma, tumor glómico, leiomioma, leiomioma, angiolioma e hidradenocarcinoma de glándulas sudoríparas, tumor glómico, angioleiomioma, linfangioma por ser lesiones que pueden ocasionar dolor.¹⁷ Otros diagnósticos diferenciales deben realizarse con lipoma, fibroma, neurofibroma, hemangioma y linfangioma.¹

Tratamiento

La extirpación quirúrgica del tumor es el tratamiento de elección, ya que puede llegar a ser incapacitante por el dolor que ocasiona. Aunque raramente, es posible la malignización, que da lugar al espiradenoma ecrino maligno o espiradenocarcinoma, el cual debe sospecharse si existe el antecedente de un crecimiento rápido y súbito en una neoformación preexistente de largo tiempo de evolución, cambios de coloración en la lesión, ulceración o aumento de la sensibilidad.⁸

Otras opciones, como la radioterapia, la ablación con láser de dióxido de carbono, o la quimioterapia, se reserva para los casos de presentación múltiple se dificulta la extirpación quirúrgica o son malignos. Debido a la posibilidad de transformación maligna, la escisión quirúrgica amplia o cirugía micrográfica de Mohs ofrece la opción de tratamiento más conservador, y las lesiones tratadas tienden a no recurrir. La combinación de tratamiento quirúrgico y conservador ofrece al paciente un buen resultado medico y cosmético.¹³

En los casos de espiradenoma maligno, se aconseja un seguimiento clínico cada tres meses durante el primer año después de la resección, cada seis meses el segundo año después de la resección, y posteriormente cada año, es importante, dada la posibilidad de recurrencias. Debido a la alta tasa de metástasis en el hígado y el pulmón, radiografías anuales de tórax, pruebas de función hepática, ultrasonido del hígado, tórax y abdomen, TC y / o resonancia magnética puede ser de ayuda. Pero, de nuevo, no hay consenso que haya validado estas prácticas. La asesoría genética para los casos de espiradenoma familiar es también necesaria.

Histopatología

Se proponen las siguientes 3 variedades histológicas, mas frecuentes, las cuales son: común, vascular y quística.¹¹

El tumor está formado por uno o más lóbulos localizados en la dermis y/o tejido células subcutáneo, generalmente sólidos o con estructuras quísticas y tubulares, los cuales pueden presentar una cápsula fibrosa de tejido conectivo, son intensamente basófilos. A mayor aumento, los lóbulos están constituidos por cordones entrelazados que contienen dos tipos de células epiteliales: unas de núcleo oscuro, basofílicas, PAS negativas que se localizan en la periferia y otras de núcleo grande, pálido, ovoide, citoplasma abundante y negativo a la tinción de PAS que están ubicadas en el centro de los lóbulos de estos agregados y a veces distribuidas en rosetas o mosaicos laberínticos que semejan ramos y luces pequeñas.^{2, 15}

Las células contienen todos los tipos de enzimas ecrinas y una pequeña cantidad de glucógeno. Entre estas células se ubican luces o estructuras ductales pequeñas que contienen gránulos eosinofílicos (constituidos por laminina y colágeno tipo IV) que son PAS positivos y diastasa resistentes.²

A nivel de las luces se observan gránulos eosinofílicos PAS-positivos y diastasa-resistentes. Puede existir material hialino rodeando los cordones en forma de gotas. El estroma que rodea los lóbulos puede mostrar linfodema con gran dilatación de capilares sanguíneos y linfáticos.¹² También se observa un infiltrado difuso de linfocitos T en grado variable.

Van de Oort y cols., observaron en estos tumores la presencia de “espacios perivasculares” con luz vascular al centro, material pseudoproteico rosado,

linfocitos y hematíes, lo cual resulta una pista muy útil para la diferenciarlos de otras neoplasias.²

Cuando son tumoraciones muy grandes puede existir necrosis y/o hemorragia en su interior. La epidermis no presenta alteraciones o está adelgazada por la compresión que ejerce el tumor.²



Figura 1.- Variedad común³²

Las variantes vascular y quísticas comparten las características del común, solo se diferencian; el vascular si existen espacios vasculares dentro del estroma en mayor cantidad y que comparte las otras características histológicas y el quístico, se observan espacios quísticos.¹¹



Figura 2. Espiradenoma con cambios quísticos ³²

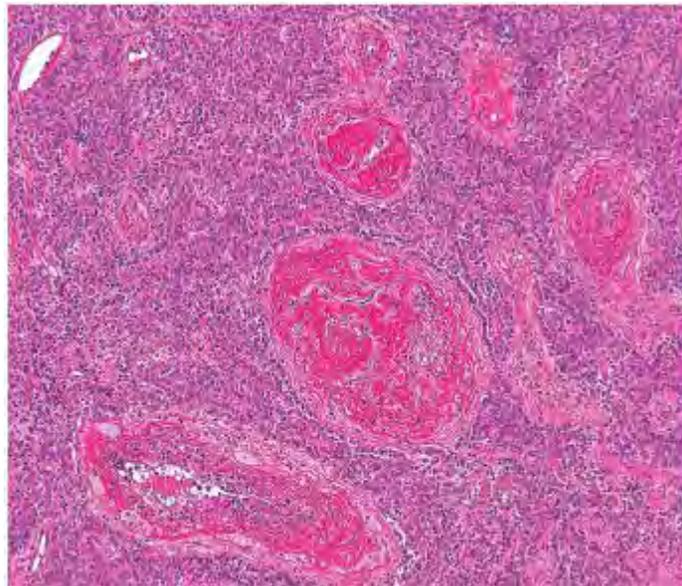


Figura 3. Espiradenoma con patrón vascular. ³²

Aunque originalmente se considera que representan entidades separadas, la estrecha relación entre cilindroma y espiradenoma se hizo evidente después de la identificación de lesiones con características híbridas de ambas neoplasias, para lo cual se propuso el término espiradenocilindroma. ³²



Figura 4. Espiradenocilindroma.³²

Kazapob et al consideran que el espiradenoma, cilindroma y espiradenocilindroma son una continuidad morfológica, siendo las dos primeras lesiones los extremos del espectro. Aunque tradicionalmente se piensa que son neoplasias ecricas, la diferenciación apocrina se ha demostrado tanto en cilindroma, espiradenoma y también en el espiradenocilindroma. Además, la presencia de diferenciación folicular en un subconjunto de estos tres tumores sugiere que de hecho se diferencian a lo largo de las líneas de la unidad foliculosebáceo-apocrina.³²

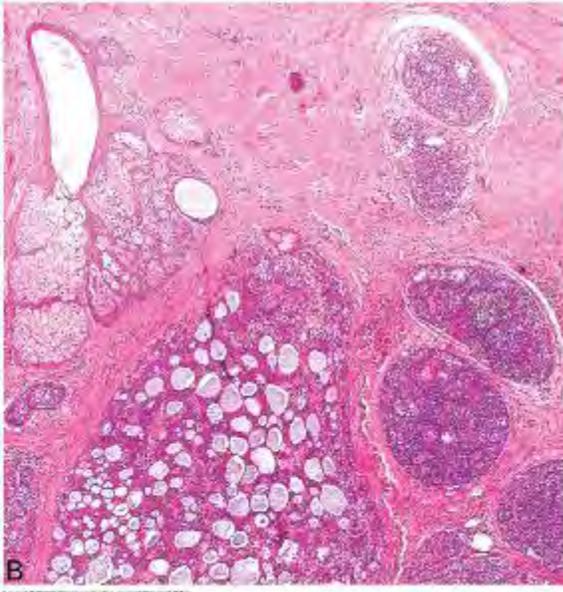


Figura 5. Espiradenoma con múltiples aéreas de células epiteliales folículo céntricas.³²

En las lesiones malignas histológicamente se observan áreas típicas de espiradenoma benigno y de carcinoma y así como zonas con áreas de transición. Se presenta pérdida de la arquitectura y proliferación de masas sólidas de células tumorales con grandes núcleos hipercromáticos y mitosis frecuentes, invasión al tejido conectivo circundante, pérdida de la membrana basal y diferenciación escamosa.^{8,12}

Con microscopia electrónica se observa que la mayoría de las células diferenciadas son inmaduras. A nivel de la luz algunas células muestran microvellosidades y tonofilamentos semejando células ductales y otras sólo presentan pequeñas microvellosidades y semejan células secretorias. Se observan células mioepiteliales ocasionalmente en la periferia de los túbulos.¹⁶

Kacerovska y cols observaron que en los espiradenomas, una de las vías de transformación maligna puede ser a través de una secuencia de cambio adenomatosa, adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, y, en última instancia, adenocarcinoma invasor.¹⁶

Mediante estudios de inmunohistoquímica y estudios enzimáticos se ha determinado la diferenciación ecrina de este tumor. Se ha observado que las células del espiradenoma expresan inmunofenotipos de citoqueratinas similares a los de las glándulas ecrinas normales,¹³ y que la vimentina y la actina alfa de músculo liso tiñen las células mioepiteliales de estos tumores.¹⁴

Ishihara y cols. realizaron un estudio en tumores de anexos para determinar la diferenciación de los mismos utilizando el anticuerpo murino monoclonal IKH-4, que está dirigido contra melanocitos, el cual tiñe glándulas ecrinas y no así las apocrinas en la piel axilar normal, y corroboran el origen ecrino del espiradenoma.¹⁵ Sin embargo, se han reportado casos de espiradenoma asociado con un componente apocrino.¹⁶

En un estudio de inmunohistoquímica realizado por Bernat y cols. se observó que la proteína p53 es un indicador de transformación maligna en el espiradenoma ya que la tinción nuclear fue negativa en la porción benigna de todos los tumores estudiados, y positiva en la porción carcinomatosa.¹⁹

Pronóstico

La evolución es crónica y excepcionalmente puede haber transformación maligna, con la posibilidad de desarrollar metástasis en ganglios linfáticos regionales, hueso, pulmón, cerebro y puede llegar a ser letal ^{2-5. 1,2.}

En aquéllos en los que se ha visto malignización, se ha asociado a localización en las manos pero esta presentación es poco frecuente y la causa de esta transformación es desconocida.²

Marco teórico

Antecedentes

Hasta hace algunos años se consideraba que el origen del espiradenoma era a partir de la glándula sudorípara de tipo ecrino, pero en los últimos años existen publicaciones donde con ayuda de la inmunohistoquímica han determinado que el origen de los espiradenomas es a partir de la glándula sudorípara de tipo apócrino, lo que se podría explicar por que en el síndrome de Brooke-Spiegler, existen numerosos tumores cutáneos que sugieren su origen de apéndice de parentesco sumamente diferentes, lo cual no ha podido ser explicado hasta el momento. En la actualidad se ha retomado la hipótesis que sugiere un origen de una célula madre pluripotencial anormal en la unidad foliculosebáceo-apocrina, pudiendo con ello explicar la variedad de tumores que se observa en este síndrome.¹³

Mahalingam y cols concluyen en su estudio que las células foliculares germinativas dan lugar a la unidad apocrina foliculosebáceo, la expresión de CK15 y nestina en la mayoría de tumor mixto cutáneo, entre ellos el espiradenoma es sugerente de un origen apocrino. Refuerzo de esto y un nuevo hallazgo de su estudio es la expresión preferencial de nestina en las células mioepiteliales de estas lesiones.¹⁷

Aunque la diferenciación folicular y sebácea es bastante distintiva histológicamente, la distinción entre una neoplasia anexial cutánea primaria de tipo ecrina frente a una de tipo apocrina sigue siendo un reto debido a la coincidencia en los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de estos tumores. Como reflejo de esto, en la clasificación actual, un tumor, tal como tumor mixto cutáneo presenta a menudo presentar diferenciación apocrina, aunque a veces puede ser de tipo ecrino y por el contrario, mientras que un tumor como el hidradenoma es a

menudo de tipo ecrino, a veces puede mostrar características indicativas de diferenciación apócrina. Marcadores de inmunohistoquímica disponibles en la actualidad, tales como antígeno carcinoembrionario y el líquido bruto enfermedad quística proteína-15 para distinguir estas 2 categorías están limitado debido a su falta de especificidad.

La citoqueratina (CK) 15 se ha citado como un marcador relativamente específico de tallo del folículo piloso (germinativo), específicamente la células en el bulge.¹⁷ Se ha encontrado que se expresa en las glándulas sebáceas fetales y del adultos y una variedad benigna de tumores foliculares (tricoepitelioma desmoplásico, adenoma sebáceo, hamartoma folicular basaloide, queratosis folicular invertida, tumor de la proliferación de triquilemal, quiste triquilemal, y poro dilatado de Winer) y malignos (carcinoma sebáceo, carcinoma de tricoblastico, carcinoma de células basales y el carcinoma anexial microquístico).^{18,19} Sobre la expresión de la CK15 en los tumores sólo con diferenciación folicular, se cree por algunos como un marcador relativamente específico para las neoplasias relacionadas con el folículo.²⁰ Además, la expresión de CK15 se ha observado también en los tumores mixtos cutáneo apocrino y otras neoplasias benignas con diferenciación apocrina.²¹

La expresión de la proteína de filamentos intermedios (nestina), el cual es un marcador de células progenitoras neurales, en un principio se señaló en el área de protuberancia de los ratones verdes fluorescentes; proteína transgénica, se ha observado recientemente en la epidermis y, más recientemente, se muestra por Mahalingam y cols, en la parte superior dos terceras partes del folículo piloso (infundíbulo e istmo) en la piel cabelluda del ser humano de forma normal.^{22,23} la expresión de nestina en los tumores anexiales benignos y malignos, hasta la fecha, han sido evaluada en pocas ocasiones.

Durante la embriogénesis, los folículos pilosos se desarrollan de 2 o 3 protuberancias en su superficie inferior, a principios de los estadio bulboso la protuberancia superior, si está presente, involuciona o se convierte en la glandula apocrina. Las 2 protuberancias restantes inferiores se desarrollan en la inserción

de músculos piloerector y las glándula sebácea pilar, respectivamente. Dado que las células foliculares germinativas se cree que dan lugar a unidades de foliculosebáceo apocrinas, Mahalingam y cols postula que las células madres foliculares presentan marcaje a CK15 y nestina lo cual calificaría neoplasias apocrinas derivadas de las células foliculares germinativas, pero no las de origen ecrino. Por lo tanto, evaluar el papel de los marcadores de células madre-CK15 y nestina permitiría la distinción de la neoplasia apocrinas y ecrinas. ^{24,25}

La nestina es un filamento intermedio se expresa en el citoplasma de células madre neuroepiteliales. ²⁶ Recientemente, una población de células madre derivadas de la cresta neural, se han distinguido de las células madre de los queratinocitos bulge, se ha identificado en el bulbo del folículo del cabello murino. Se ha encontrado que la expresión de la nestina en los tumores benignos anexiales es similar a la de CK15. Sin embargo, la distribución de células tumorales positivas a nestina es de mayor interés, ya que la nestina parece poner en evidencia las células mioepiteliales en tumores benignos anexiales, lo que definitivamente habla a favor de un origen apocrino en estos estudios. La nestina se ha demostrado que se expresa en la capa basal / y células mioepiteliales de la glandula mamaria. ²⁷

Aunque el significado exacto de la expresión de la nestina en las células mioepiteliales no se conoce, algunos estudios sugieren un papel de la nestina en la regulación de la mitosis de las células progenitoras. ^{28, 29} Es posible que las células progenitoras o transitoria de amplificación madre residen en el exterior de la capa de células mioepiteliales de los tumores apocriños. ^{29, 33}

Justificación.

Teniendo en cuenta la importancia del diagnóstico de esta entidad y habiendo identificado la controversia que existe de información sobre el origen de este tumor, consideramos necesario dilucidar el tipo glandular de donde se diferencia el espiradenoma. Ya que esta distinción no es solo semántica sino que es de importancia para explicar las asociaciones observadas en diversos síndromes principalmente en el SBS

Por lo que es necesario realizar una revisión de los marcadores de inmunohistoquímica que proponen artículos recientes como ayuda para este problema en los espiradenomas encontrados en las biopsias realizadas en el Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en el periodo comprendido de 2005 a diciembre del 2010.

Objetivo general

- Ø Determinar el origen de la diferenciación glandular del espiradenoma.

Objetivos específicos

- Ø Describir las características epidemiológicas y clínicas.
- Ø Observar la correlación clínico patológica
- Ø Observar la asociación con SBS

Metodología para la elaboración del protocolo

Definición de la población de estudio y ubicación espacio-temporal

Estudios histológicos del archivo del laboratorio de Dermatopatología del centro Dermatológico pascua, registrados de enero de 2005 a diciembre 2010.

Criterios de inclusión

Estudios realizados con microscopía de luz óptica en los cuales el diagnóstico definitivo por el servicio de histopatología es de Espiradenoma

Criterios de exclusión

Biopsias con diagnósticos histológicos diferentes a la entidad en estudio

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo, retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional

Variables.

A) Independiente

Estudio histopatológico con HE e inmunohistoquímica con CK 15 (CD8/144D), CK7 y nestina

B) Dependiente

1.- Muestra con diagnóstico histológico de espiradenoma.

2.-Correlación clínico patológica

El estudio histopatológico se realizó mediante microscopio de luz y con tinciones de hematoxilina y eosina (H/E) así como marcadores de inmunohistoquímica (CK15, CK7 y nestina). Las características histológicas consideradas fueron las siguientes:

1. Islas grandes de células basófilas con escaso citoplasma.
2. Núcleos basófilos (claros y oscuros).
3. Infiltrado linfocitarios (aparición de pimienta negra salpicada en el interior de los cordones).
4. Material amorfo eosinofílico dispuesto como gotas hialinas que se observan en el interior de las islas tumorales.

Correlación clínico patológica

La correlación clínico patológica se refiere a la asociación positiva entre el diagnóstico clínico de envío y el histopatológico. Se calificó la presencia o ausencia de dicha correlación.

Descripción del estudio

Se efectuó una revisión de los registros del laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua de 2005-2010, se identificaron los casos con diagnóstico definitivo de espiadenoma. De cada uno de los casos se obtuvieron número de expediente y de estudio histopatológico, sexo, edad, descripción clínica, tiempo de evolución y diagnóstico de envío.

Posteriormente se revisaron las laminillas correspondientes con tinción HyE.

Y se realizó inmunohistoquímica con CK15, CK 7 y nestina

Los resultados se expresaron mediante estadística descriptiva, las variables sociodemográficas en base a medias de tendencia central en caso de ser cuantitativas y de distribución normal en caso de ser cualitativas. La variable de resultados se midió con porcentajes.

Recursos

Microscopios, registros y laminillas del laboratorio de Dermatopatología; se empleó el programa SPSS 15.0 para el análisis de datos.

No existió compensación económica por parte los pacientes, el costo total del material requerido para la realización de inmunohistoquímica (nestina) para cada una de las laminillas incluidas fue solventado por el investigador. Mientras que la CK 15 y CK7 fue solventada por el laboratorio de inmunohistoquímica de el Instituto Nacional de Pediatría.

Protocolo de búsqueda y resultados:

El análisis de la bibliografía se realizó en idioma inglés y español (Medline) mediante las interfaces PubMed, Ovid, Trip Database, National Guideline Clearinghouse, interscience, wiley. Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda utilizando los siguientes términos y combinaciones: Gottron`s papules, dermatomyositis, Histopathology of Gottron`s papules. También se realizó la búsqueda de sinopsis en las bases de datos *Up-to-Date*, *DynaMed*, y *Ovid-EBM reviews* (Cochrane, ACP journal club, DARE).

Se obtuvieron 33 artículos de utilidad para el estudio.

Resultados

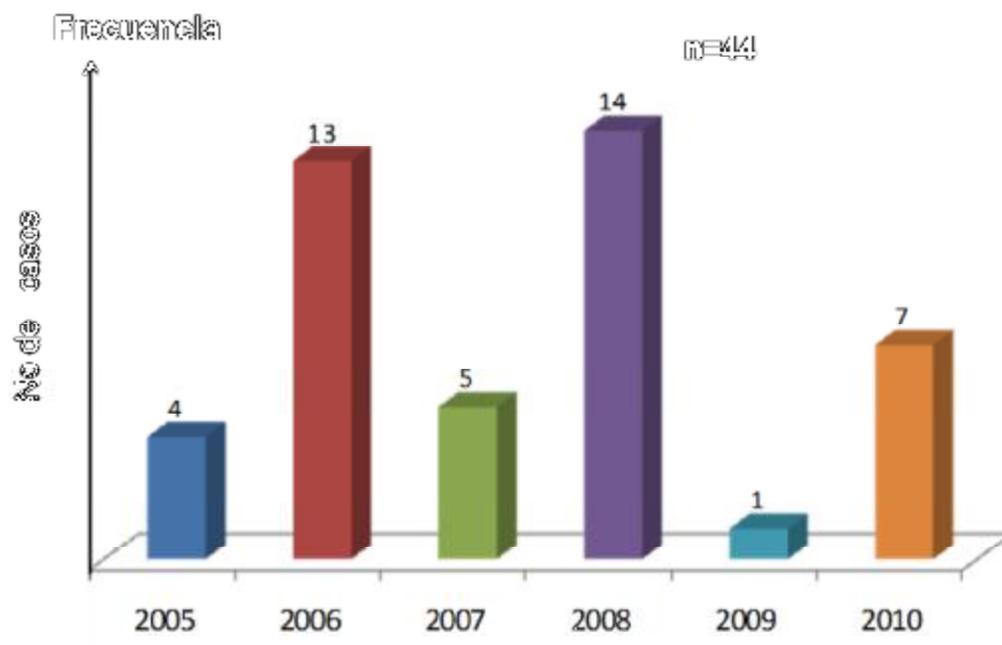
En un periodo de 5 años, comprendidos de enero de 2005 hasta diciembre de 2010, se recibieron en el Laboratorio de dermatopatología del Centro dermatológico “Dr. Ladislao del la Pascua”, 13473 biopsias de piel, corroborándose el diagnostico en 44 de ellas. El análisis se reporto por año.

Frecuencia

La prevalencia del espiadenoma en el Servicio de Dermatopatología es de 3 casos por 1000 estudios histopatológicos. El mayor número de casos se presentó en los años 2006 y 2008 (13 y 14 casos respectivamente).

Años	Casos	Enviados	Casos	Incidencia x 1000
2005	2983	1	4	1.34
2006	3022	2	13	4.30
2007	2990	0	5	1.67
2008	2478	8	14	5.65
2009	159	0	1	6.29
2010	1840	6	7	3.80
Total	13472	17	44	3.27

Correlación clínico-patológica, y origen del Espiadenoma en el CDP 2005 - 2010



Fuente: Laboratorio de Histopatología del CDP

Edad

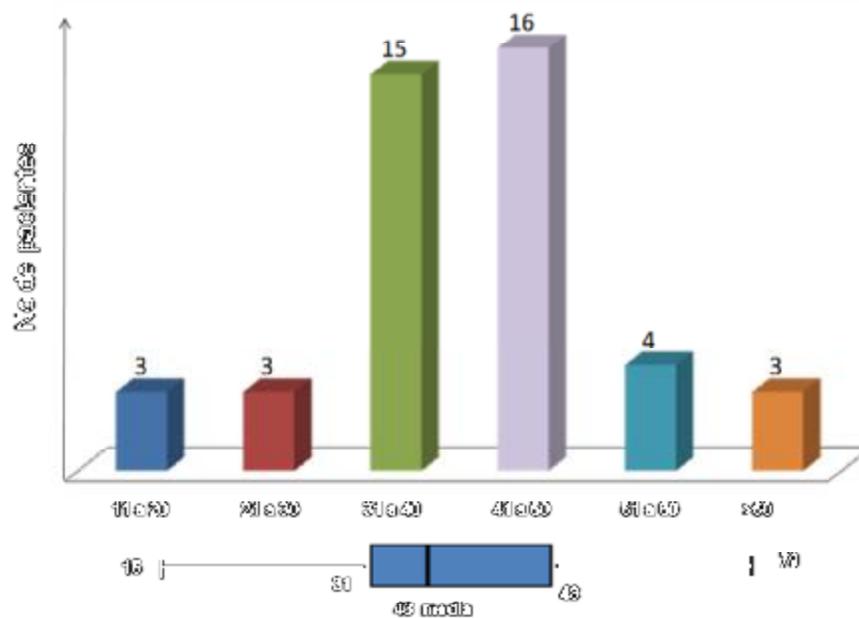
Los casos se presentaron en un rango de 15 a 79 años, con un promedio de 41.7 años de edad. Los adultos de 31-48 años fueron los más afectados por esta entidad con 31 casos (70.5%).

Descripción	Casos	%
11 – 20	3	6.8%
21 – 30	3	6.8%
31 – 40	15	34.1%
41 – 50	16	36.4%
51 – 60	4	9.1%
>60	3	6.8%
Total	44	100.0%

Correlación clínico-patológica, y origen del Espirodenoma en el CDP 2005 - 2010

Distribución por grupos de edad

n=44



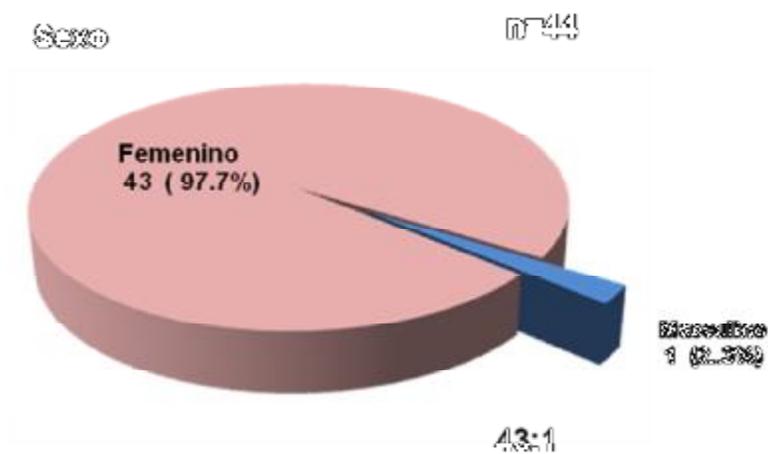
Resumen de los datos de los casos de espirodenoma en el CDP

Sexo

Se observó un predominio del sexo femenino en relación al masculino de 43:1

Sexo	Casos	%
Femenino	43	98%
Masculino	1	2.0%
Total	44	100.0%

Correlación clínico-patológica, y origen del Espiadenoma en el CDP 2005 - 2010



Fuente: laboratorio de histopatología/CDP

Morfología

Numero de lesiones

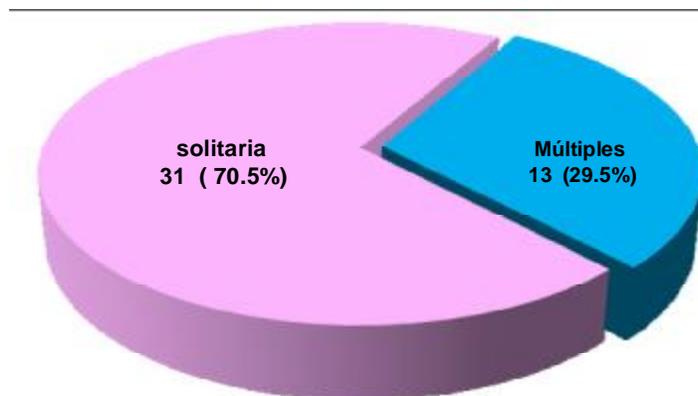
La forma de presentación más frecuente fue la solitaria.

Número	Solitaria	Múltiple	Total
Casos	31	13	44
%	29.5%	70.5%	

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010

No. de lesiones

n=44



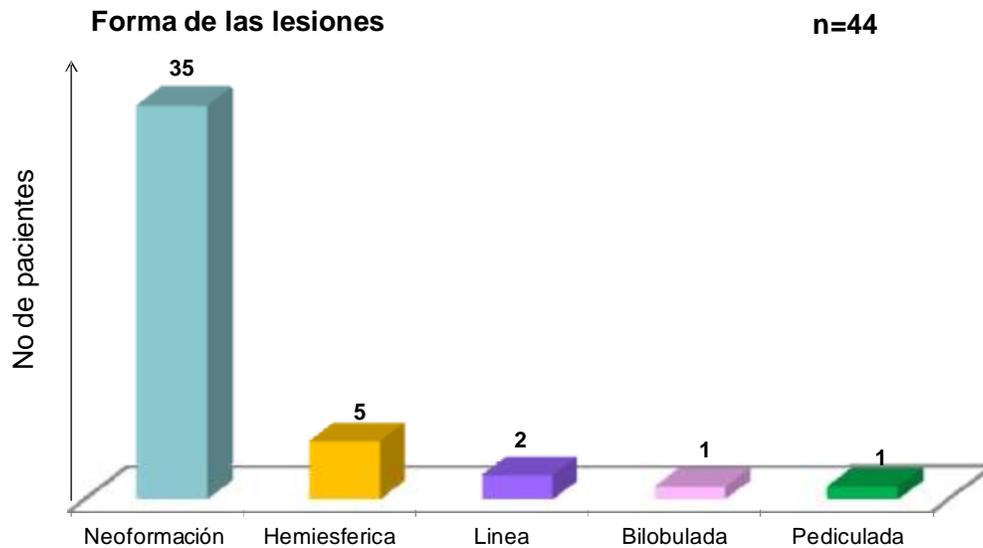
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Forma de las lesiones

Solo en 9 de los casos se describió la forma siendo la forma hemiesferica la más común y en el resto (35) no se apporto el dato.

Forma de las lesiones	Total
Neoformación	35
Hemisférica	5
Lineal	2
Bilobulada	1
Pediculada	1

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010



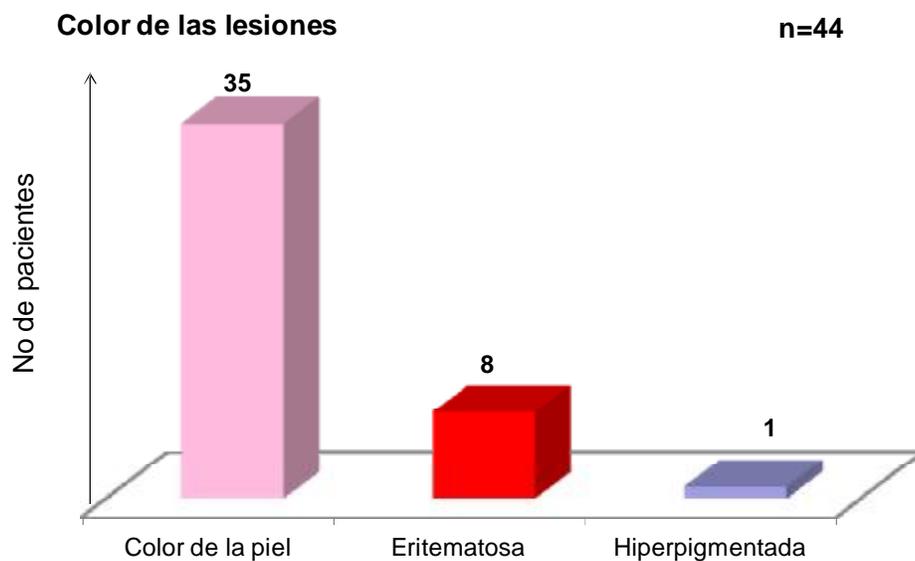
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Color de las lesiones

Son más frecuentes las lesiones iguales al color de la piel y después las de coloración eritematosa

Color	Color de la piel	eritematosas	Hiperpigmentadas
Casos	35	8	1

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Síntomas asociados

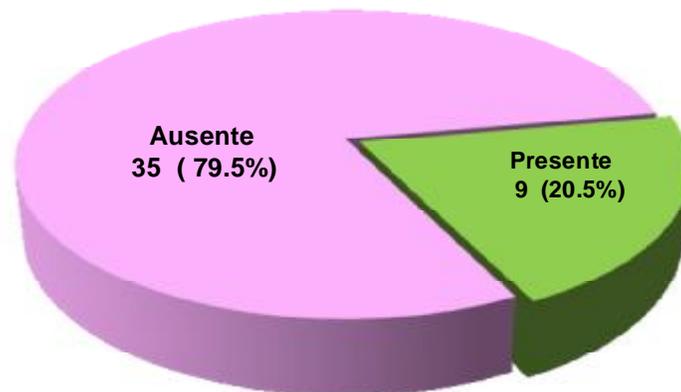
El síntoma encontrado fue dolor

Síntomas asociados	Presentes	Ausentes
Total	35	5
Porcentaje	79.5	20.5

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010

Síntomas asociados

n=44



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

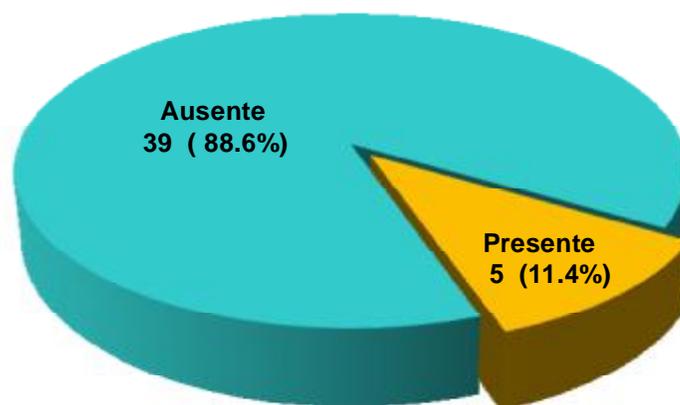
Asociación con SBS

Solo 5 casos presentaron asociación con SBS

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010

Asociación a SBS

n=44



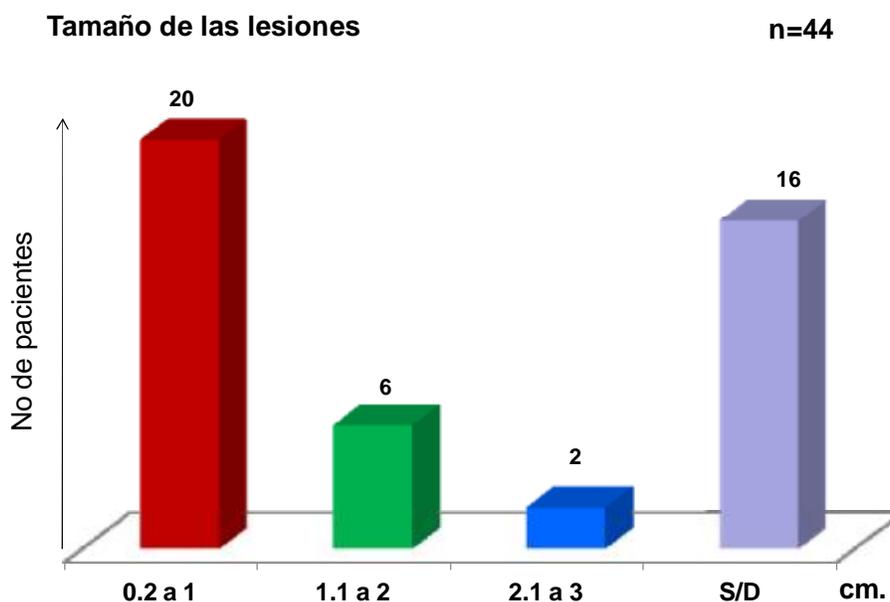
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Tamaño de las lesiones

El tamaño mínimo observado fue de 0.2cm con un máximo de 3cm y una media de 0.675 cm

Tamaño de las lesiones	Número de casos	%
0.2 a 1 cm	20	45.5
1.1 a 2 cm	6	13.6
2.1 a 3 cm	2	4.5
S/D	16	36.4

Correlación clínico patológica, y origen del Espiadenoma en el CDP 2005 - 2010



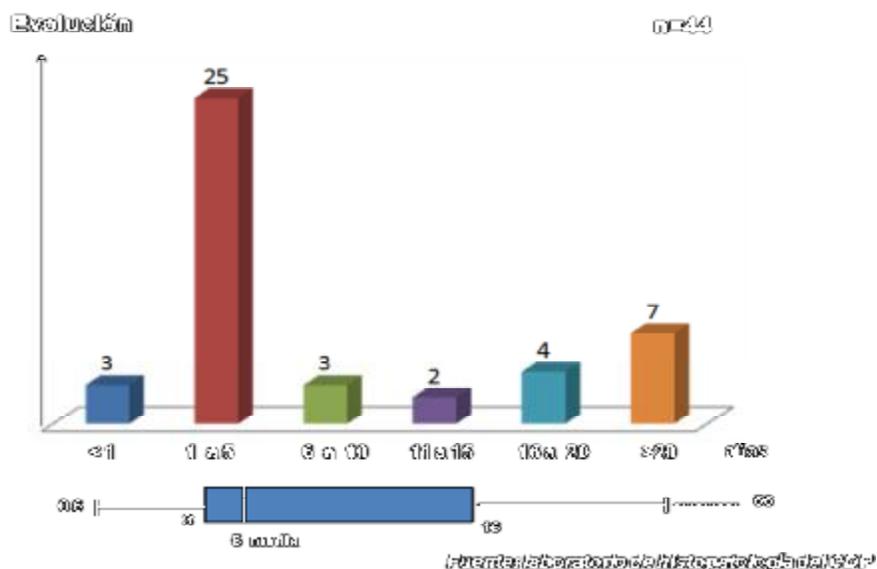
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Evolución

El tiempo de evolución osciló de 0.6 mes a 56 meses, con un promedio de 10.3 meses, 50% de los casos presentaron una evolución entre 3 y 16 meses.

Descripción	Casos	%
< años	3	6.8%
1 - 5 años	25	56.8%
6-10 años	3	6.8%
11-15 años	2	4.5%
16-20 años	4	9.1%
>20 años	7	15.9%
Total	44	100%

Frecuencia de evolución clínica, y origen del Espiroadenoma en el CDP 2005 - 2010



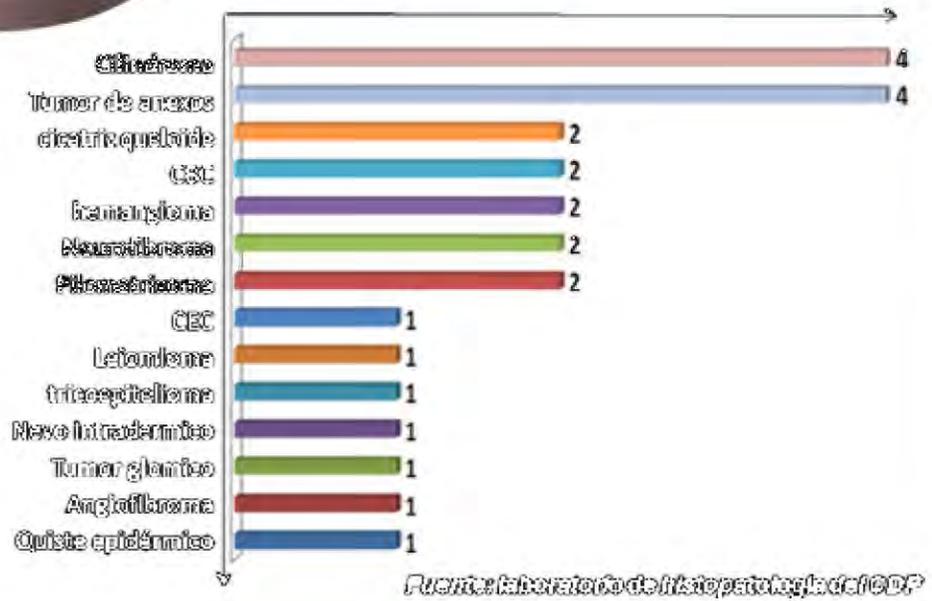
Correlación clínico patológica

Se observó una correlación entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en 19 casos (43%).

Diagnóstico clínico	Diagnóstico histopatológico	%
Espiradenoma	19	43.1%
Cilindroma	4	9.1%
Tumor de anexos	4	9.1%
Cicatriz queloides	2	4.5%
CBC	2	4.5%
Hemangioma	2	4.5%
Neurofibroma	2	4.5%
Pilomatrixoma	2	4.5%
CEC	1	2.3%
Leiomioma	1	2.3%
Tricoepilemioma	1	2.3%
Nevo intradérmico	1	2.3%
Tumor glómico	1	2.3%
Angiofibroma	1	2.3%
Quiste epidérmico	1	2.3%
Total	44	100%

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010

Correlación clínico patológica



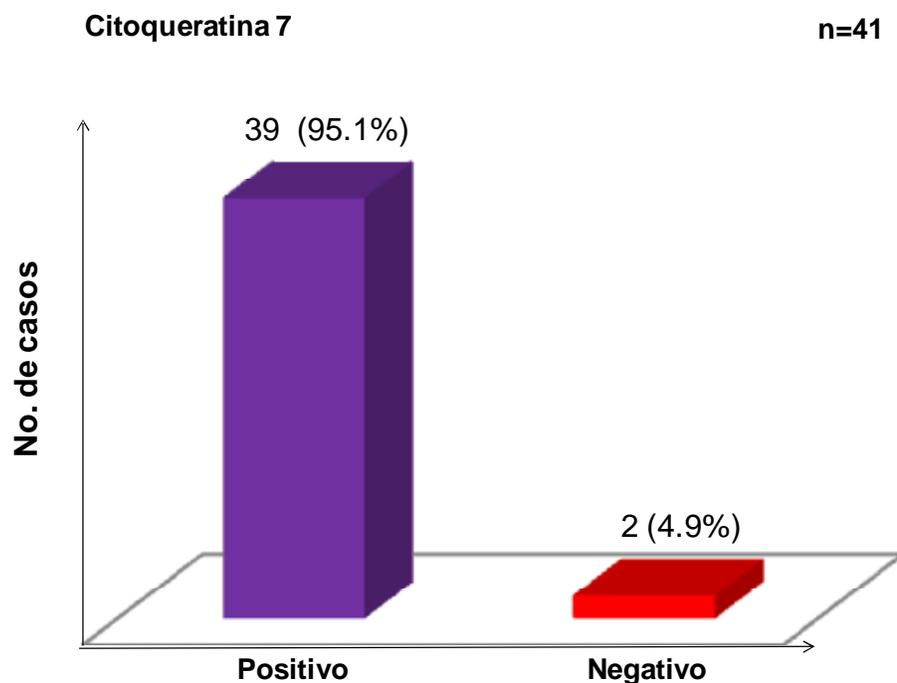
INMUNOHISTOQUIMICA

CITOQUERATINA 7

De los 44 espiradenomas encontrados se pudo realizar inmunohistoquímica en 41 caso y de estos en 39 casos (95.1%) se observo positividad para la citoqueratina 7

Marcador IHQ	Positivos	Negativos
Citoqueratina 7	39	2
Porcentaje	95.1%	4.9%

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010



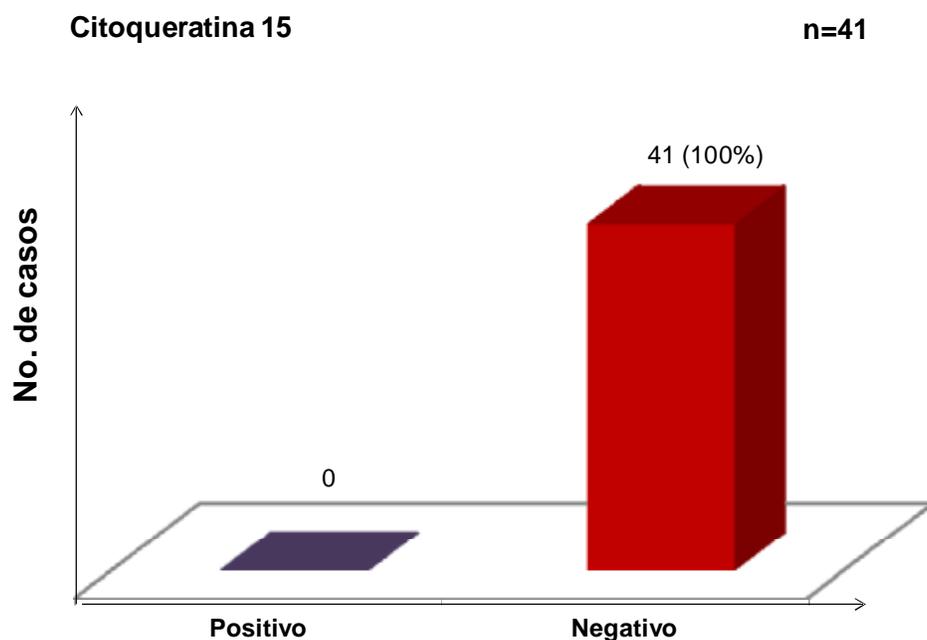
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

CITOQUERATINA 15 (CD8/144)

De los 44 espiradenomas encontrados se pudo realizar inmunohistoquímica en 41 caso, de los cuales todos fueron(100%) negativos para la citoqueratina 15 (CD8/144).

Marcador de IHQ		Positivo	Negativo
Citoqueratina (CD8/144)	15	0	41
Porcentaje		0%	100%

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010

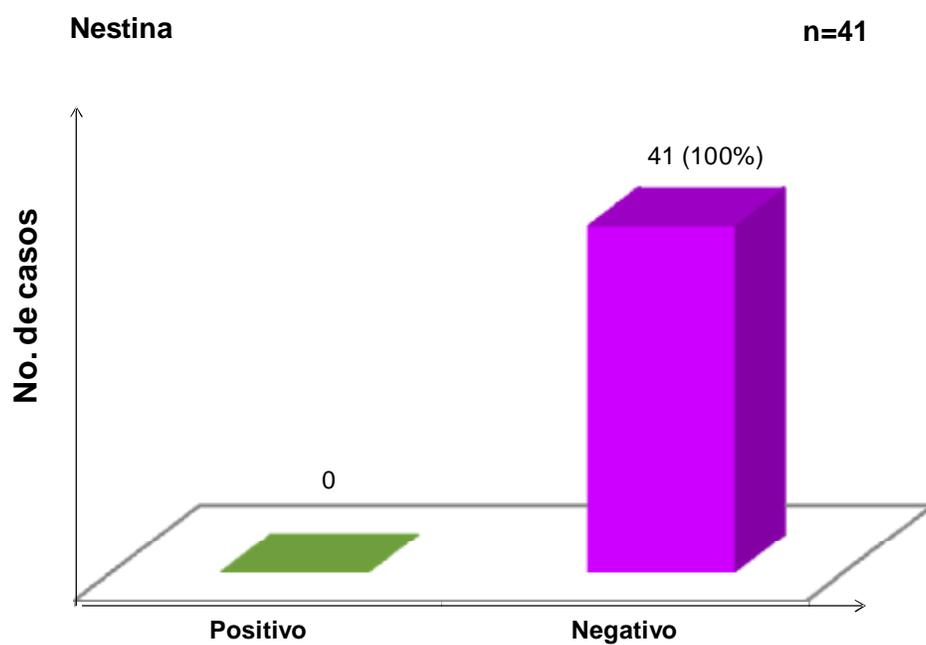


Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

NESTINA

De los 44 espiradenomas encontrados se pudo realizar inmunohistoquímica en 41 caso, de los cuales todos fueron (100%) negativos para la citoqueratina nestina.

Correlación clínico patológica, y origen del Espiradenoma en el CDP 2005 - 2010



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Resumen

En el presente estudio se realizó una revisión sistematizada de los expedientes del laboratorio de dermatopatología del CD Dr. Ladislao de la Pascua de enero 2005 a diciembre del 2010 encontrándose 44 casos correspondientes a espiradenoma, por lo que la prevalencia fue de 3 casos por cada 1000 biopsias examinadas, lo que nos habla de una baja frecuencia de esta entidad.

El espiradenoma es una neoformación poco frecuente, de comportamiento benigno y que corresponde al grupo de tumores con diferenciación ecrina; la presentación clínica más frecuente es la de localización en piel cabelluda (38.6%), de evolución variable desde 0.6 meses hasta 56 meses, en su mayoría asintomática.

Los datos obtenidos con respecto a edad fueron similares a los descritos en la literatura, con un predominio importante en el sexo femenino (97.7%).

El diagnóstico clínico enviado correspondió al de espiradenoma en un bajo número(19 de 44) , lo cual representa una correlación clínico patológica baja (43%), lo cual puede atribuirse a que las lesiones subcutáneas o en topografía diferente aportan escasos datos morfológicos al clínico.

Comentarios y conclusiones

En dermatopatología, una de las cuestiones sin resolver es el linaje de los tumores anexiales, y en fechas recientes se ha observado nuevamente la controversia sobre el origen de este tumor, ya que reportes de años previos hacían hincapié sobre el origen ecrino del tumor y en años reciente se han publicado algunos estudios donde se ha observado el posible origen apocrino; dichos estudios hacen notar la posible explicación de los diferentes tumores observados en el SBS, por lo que realizamos inmunohistoquímica con marcadores para glándulas apocrinas y ecrinas, obteniendo como resultado positividad de 39 espiradenomas para citoqueratina 7 marcador para diferenciación ecrina. Y negatividad para citoqueratina CK 15 considerada como un marcador inmunohistoquímico específico para tumores con diferenciación apocrina. Cabe mencionar que ninguna de nuestras biopsias con tinción de rutina presentaban características apocrinas, ni de diferenciación pilar, incluso los encontrados con asociación con SBS.

Por lo que concluimos que hasta el momento hemos corroborado que los espiradenomas estudiados en el Centro dermatológico Pascua en el periodo comprendido de enero 2005 a diciembre 2010 son de origen ecrino y que la apreciación descrita en nuestro estudio antecedente fue errónea mismo hecho que ha sido corroborado en el siguiente artículo *J Cutan Pathol* 2011; 38: 460–474.

Para el estudio de tumores anexiales se cuenta con un amplio arsenal de marcadores de células madre. La aplicación de marcadores de células madre en el dermatopatología requiere una íntima familiaridad con la ciencia básica subyacente con el fin de evitar una interpretación errónea de su patrón de tinción.

Al mismo tiempo, la ciencia básica puede ser engañosa cuando los patrones de tinción inmunohistoquímica para tumores anexiales son bajo consideración y apreciación del investigador.

Un enfoque combinado de la morfología moderna con la ciencia básica tiene un gran potencial para avanzar en este aspecto importante de nuestro campo aún más con el objetivo final de la lógica clasificación de los tumores anexiales basadas en la biología de células madre.

Históricamente hablando, el obstáculo más importante en la clasificación de las neoplasias anexiales lógicamente es la abrumadora dependencia de las analogías morfológicas hacia las estructuras normales. Si bien este enfoque puede ser útil en algunos casos, como los tumores anexiales con diferenciación pilar (los cuerpos mesenquimales en tricoepitelioma), es demasiado simplista y proclive a conclusiones falsas, como la interpretación tentativa del linaje ecrino vs apocrino. Este enfoque es simplista, ya que se basa solamente en morfológica de similitudes que ofrecen consejos en la patogénesis y la historia natural y no en pruebas directas. El verdadero progreso es probable que derive de un enfoque molecular, incluyendo el estudio de la diferenciación de células madre. Por la misma razón, sin embargo, el enfoque morfológico no es sencillo, uno debe tener una gran cantidad de conocimientos sobre la embriología y morfología normal y, posteriormente, relacionar estos conocimientos para la morfología de la lesión que se encuentre bajo análisis.

Por lo que consideramos conveniente que este tipo de estudios se realice en otros tumores anexiales en cuanto se tenga la posibilidad de contar dentro de este centro con esta herramienta.

La presencia de la secreción de decapitación apocrina puede representar una verdadera expresión morfológica de la naturaleza apocrina de un tumor determinado, pero esencialmente la morfología idéntica se puede encontrar como una metaplasia característica en tumores ecrinos. Asociaciones de tumores, como espiadenoma con tricoepitelioma en el síndrome Brooke-Spiegler, son más útiles en la delinear el linaje de la antigua, es decir, a partir de la unidad foliculosebáceo-

apocrina Asimismo, distribuciones anatómicas suelen dar pistas lógicas como una neoplasia anexial debe ser categorizada.

Mientras que esto no invalida los argumentos a favor de la naturaleza apocrina del espiradenoma, es importante recordar que la diferenciación del tumor hacia una estructura no ha demostrado ser sinónimo de tumor derivado de los anexos de la piel normal. Para esto se requerirían datos moleculares, que actualmente faltan para la mayoría de los tumores anexiales.

Quizás la línea más convincente de razonamiento en relación con la diferenciación específica de la neoplasia anexial se deriva de las relaciones embriológicas. La unidad foliculosebáceo-apocrina se desarrolla a partir de el germen de pelo primitivo. Con su tres diferentes pero anatómicamente subestructuras relacionadas, no es sorprendente encontrar elementos folicular, sebáceas y apocrinas en los tumores de la piel conjuntamente. Esto refleja la recapitulación de la embriogénesis en adnexogenesis. Por la misma razón, el argumento embriológico no favorece la combinación de diferenciación ecrina y folicular dentro de un mismo tumor. (espiradenoma, tricoepitelioma).

Mientras que tienen el potencial de ser herramientas de gran alcance en la definición del origen de las neoplasias anexiales, su uso requiere un conocimiento íntimo con la ciencia básica subyacente con el fin de evitar malas interpretaciones de su patrón de tinción mediante inmunohistoquímica.

Las limitaciones del presente son que en la actualidad aun no se ha podido dilucidar todos los marcadores inmunohistoquímicos de células madre del bugle y que en nuestro centro no contamos aun con la posibilidad de completar este tipo de estudio.

Bibliografía

- 1.- Rodríguez MM, Sánchez GR, Sáez RM. An Unusual Case of Congenital Linear Eccrine Spiradenoma. *Pediatric Dermatol* 2009 ;26(2): 180 -183.
- 2.- Trujillo A, Arteaga E y Pérez J. Espiradenoma ecrico zosteriforme. Presentación de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:615-34.
- 3.- Medina D, Calderón C, Castelar ME, Ramos A. Espiradenoma ecrico. Presentación de un caso *Rev Cent Dermatol Pascua* 2002; 11(2):101-104.
- 4.- T. Yamakoshi, T. Makino, H. Watanabe, et al. Correspondence: A case of giant vascular eccrine spiradenoma with unusual clinical features *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e250–e251.
- 5.-Aacari–Raccagni A., Dondas A., Asioli S. et al., A rare case of giant malignant eccrine spiradenoma *Dermatol Surg* 2011;37:366–367.
- 6.- J. Mataix, J. Bañuls, R. Botella, et al. Síndrome de Brooke-Spiegler: una entidad heterogénea *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(10):669-72
- 7.- Rodríguez M, Sánchez R, Sánchez M, et al. An Unusual Case of Congenital Linear Eccrine Spiradenoma. *Pediatric Dermatology* Vol. 26 No. 2 180–183, 2009
- 8.- Lázaro A, Roca C, del Prado Ma, et al . Espiradenomas ecricos múltiples de distribución segmentaria. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(5):305-8.
- 9.- Lobo I, Amorim I and Selores M. Multiple nodules of the head – clinicopathologic challenge *International Journal of Dermatology* 2009, 48, 237–238.
- 10.- Rajan N, Burn J, Langtry J. et al. Transition from cylindroma to spiradenoma in CYLD-defective tumours is associated with reduced DKK2 expression *J Pathol* 2011; 224: 309–321.

- 11.- Yoshida A, Takahashi K, Meada F. Multiple vascular eccrine spiradenomas: A case report and published work of multiple eccrine spiradenomas. *Journal of Dermatology* 2010; 37: 990–994.
- 12.- Missall T, Burkemper N, Jensen S. et al. Immunohistochemical differentiation of four benign eccrine tumors. *J Cutan Pathol* 2009;36: 190–196.
- 13.- Englander L, Emer J, McClain D; et al. A Rare Case of Multiple Segmental Eccrine Spiradenomas. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 April; 4(4): 38-44.
- 14.- Kazakov D, Schaller J, Vanecek; et al. Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with a novel mutation in the CYLD gene and different types of somatic mutations in benign and malignant tumors *J Cutan Pathol* 2010: 37: 886–890.
- 15.- Nair PS. A clinicopathologic study of skin appendageal tumors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:550.
- 16.- Kacerovska D, Kazakov D, Kutzner H, et al. Spiradenoma With Marked Adenomyoepitheliomatous Features. *AM J dermapathol* oct 2010. To the Editors.
- 17.- Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990;61:1329-1337.
18. Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human follicle stem cells. *J Cell Sci*. 1998;111:3179-3188.
- 19.- Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, et al. Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Mod Pathol*. 2008;21:178-185.
- 20.- Jih DM, Lyle S, Elenitsas R, et al. Cytokeratin 15 expression in trichoepitheliomas and a subset of basal cell carcinomas suggests they originate from hair follicle stem cells. *J Cutan Pathol*. 1999;26:113-118.

- 21.- Misago N, Narisawa Y. Cytokeratin 15 expression in apocrine mixed tumors of the skin and other benign neoplasms with apocrine differentiation. *J Dermatol.* 2006;1:2-9.
22. Li L, Mignone J, Yang M, et al. Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100:9958-9961.
- 23.- Watanabe S , Hirose M , Sato S , et al. Immunohistochemical analysis of cytokeratin expression in eccrine spiradenoma: similarities to the transitional portions between secretory segments and coiled ducts of eccrine glands . *Br J Dermatol.* 1994 ; 131 : 799 – 807
24. Hashimoto K. The ultrastructure of the skin of human embryos. VII. Formation of apocrine gland. *Acta Derm Venereol.* 1970;50:241-251.
25. Montagna W. Embryology and anatomy of the cutaneous adnexa. *J Cutan Pathol.* 1962;1:1-10
- 26.- Dahlstrand J, Zimmerman LB, McKay RD, et al. Characterization of the human nestin gene reveals a close evolutionary relationship to neurofilaments. *J Cell Sci.* 1992;103:589-597
- 27.- Li H, Cherukuri P, Li N, et al. Nestin is expressed in the basal/myoepithelial layer of the mammary gland and is a selective marker of basal epithelial breast tumors. *Cancer Res.* 2007;67:501-510
- 28.- Wiese C, Rolletschek A, Kania G, et al. Nestin expression: a property of multi-lineage progenitor cells? *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2510-2522.
29. Sahlgren CM, Mikhailov A, Hellman J, et al. Mitotic reorganization of the intermediate filament protein nestin involves phosphorylation by cdc2 kinase. *J Biol Chem.* 2001;276:16456-16463

- 30.- Amoh Y, Li L, Yang M, et al. Nascent blood vessels in the skin arise from nestin-expressing hair-follicle cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 13291.
- 31.- Robert M Hoffman. The potential of nestin-expressing hair follicle stem cells in regenerative medicine Expert Opin. Biol. Ther. (2007) 7(3):289-291.
- 32.- Dmitry V. Kazakov, Michal Michal; Denisa Kacerovska, Phillip H. McKee. Lesions with predominant apocrine and eccrine differentiation, Dmitry V. Kazakov, Michal Michal; Denisa Kacerovska, Phillip H. McKee. Cutaneous adnexal tumors. 1era edition. Lippincott Williams and wilkins 2011. Pag 40-59
- 33.- Michal M. Spiradenoma associated with apocrine adenoma component. Pathology, Research & Practice 1996; 192: 1135-1139.