

CARCINOMA ADENOIDEO-QUÍSTICO PRIMARIO DE PIEL. Presentación de un Caso

Carmen López, * Alessandra Alió, **
Marina Chópíte, ** Margarita Oliver**

Carmen López, Alessandra Alió, Marina Chópíte, Margarita Oliver. **Carcinoma Adenoideo-Quístico Primario de Piel. Presentación de un Caso.** Derm. Venez, 2003, 41: 13-17

RESUMEN

El carcinoma adenoideo-quístico primario de piel es una neoplasia infrecuente y constituye sólo el 2% de los tumores malignos de las glándulas sudoríparas. Hasta la actualidad se han reportado sólo 25 casos en la literatura. Desde el punto de vista clínico se presenta como un tumor de crecimiento lento, indolente, pero progresivo con recurrencias locales del 50%. Las metástasis a distancia representan un evento raro y tardío en el curso de la enfermedad. Desde el punto de vista histológico es indistinguible de su contraparte en las glándulas salivales y presenta un perfil similar de antígenos tales como CEA,EMA, y citoqueratinas de bajo peso molecular. Debe ser diferenciado principalmente del carcinoma basocelular con patrón adenoideo y de otros carcinomas ecrrinos como el acrospiroma y espiroadenoma ecrrino maligno. En este trabajo se presenta un nuevo caso de carcinoma adenoideo-quístico cutáneo, revisando sus características y comparándolas con las descritas en la literatura.

Palabras clave: Carcinoma adenoideo quístico, glándula salival, piel, cribiforme.

ABSTRACT

Primary skin adenoid cystic carcinoma is an uncommon neoplasm and constitutes only 2% of malignant tumors of sudoriparous glands. We described a patient with nodular lesion on left forearm with a 30 years evolution. Skin biopsy showed small hyperchromatic cells which formed glandular pseudolumens with mucin inside and with a cribiform pattern. Alcian blue Pas was positive in the mucinous material. CEA showed immunostaining of tumor cells. Clinically primary skin adenoid cystic carcinoma appears as indolent slow growing but progressive tumors, with 50% local recurrences. Distant metastases represent a rare and late event in the evolution of the disease. Histologically, it should be differentiated mainly from basal cell carcinoma with adenoid pattern and other eccrine carcinomas such as acrospiroma and malignant spiroadenoma. A review of the literature on this rare entity is presented.

Key words: Sudoriparous gland, eccrine carcinoma, basal cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoideo-quístico (CAQ) es una neoplasia bien reconocida, pero infrecuente en las glándulas salivales mayores y menores, que también puede originarse en otros sitios tales como las glándulas lagrimales, las glándulas mucosas del tracto respiratorio (especialmente el superior), glándulas de Bartholino de la vulva, en mama, cuello uterino y próstata¹. Como neoplasia primaria en piel se origina de las glándulas sudoríparas ecrrinas siendo esta localización extremadamente rara y hasta la actualidad se han publicado 25 casos², excluyendo los 16 casos en el conducto auditivo externo reportados por Perzin y Gullane³ en 1982.

En este trabajo se presenta un nuevo caso de CAQ primario de piel y se compara desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico con su similar en las glándulas salivales menores y con el carcinoma basocelular con patrón adenoideo, los cuales constituyen los principales diagnósticos diferenciales de este tumor cuando se localiza en la piel.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 55 años de edad natural del estado Anzoátegui y procedente de Maracay, (Edo. Aragua), de ocupación ama de casa, quien consulta por presentar desde hace 30 años lesión nódular en el tercio distal de antebrazo izquierdo de aproximadamente 1x 2 cms de diámetro, blanda, no dolorosa, la cual fue aumentando progresivamente de tamaño desde hace 3 años, hasta alcanzar di -

* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Vargas de Caracas.

** Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas. Autor de correspondencia: Margarita Oliver, Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

mensiones de 10x 8 cms de diámetro, con ulceración y cicatrización en el último año de manera espontánea. Niega historia de otras neoplasias previas, y en el examen funcional no refiere síntomas ni presenta signos sistémicos de otra patología. En el examen físico se observa lesión nodular en cara antero-interna del antebrazo izquierdo de 6x8 cms de diámetro, superficie lisa, renitente, con centro ulcerado granulomatoso, sin secreción, adherida a planos profundos (Fig.1). En el resto del examen físico no se evidencian otras alteraciones. Los exámenes paraclínicos de laboratorio y radiografía de tórax se encontraron dentro de límites normales.

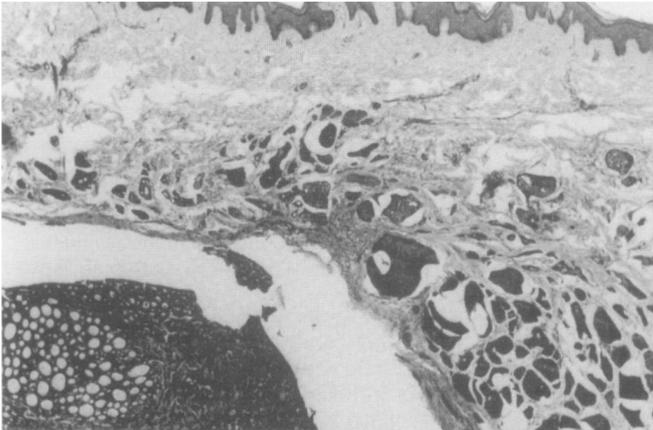


Fig. 1. Lesión tumoral en dermis formada por islotes de células basaloideas de diferentes tamaños H/e 100X.

Se realiza excisión quirúrgica de la lesión y en el espécimen de biopsia macroscópicamente se evidencia lesión redondeada, superficie irregular de consistencia dura de 10x6 en diámetro y de 5-6 cms de espesor incluyendo el tejido celular subcutáneo. Desde el punto de vista histológico se aprecia lesión tumoral en dermis sin contacto con la epidermis, no encapsulada, formada por lóbulos de diferentes tamaño, constituidos por células neoplásicas de aspecto basaloide con acentuada tendencia a formar ductos y cordones delgados, irregulares que se anastomosan entre sí, tomando aspecto cribiforme y formando espacios quísticos o pseudoluces glandulares con material de aspecto mucinoso en su interior (Figs. 2 y 3) No se observaron figuras mitóticas, ni necrosis, pero la lesión se extendía hasta el tejido celular subcutáneo. Tampoco se observó invasión de vasos o nervios. La coloración de PAS con y sin digestión y PAS Azul alciano fue positiva en el material mucinoso dentro de las luces glandulares. Se realiza inmunohistoquímica observándose positividad difusa y focal para el antígeno carcinoembrionario (CEA) en el citoplasma de las células tumorales. El diagnóstico histológico fue carcinoma adenoideo quístico primario de piel. Al mes, se realiza re-

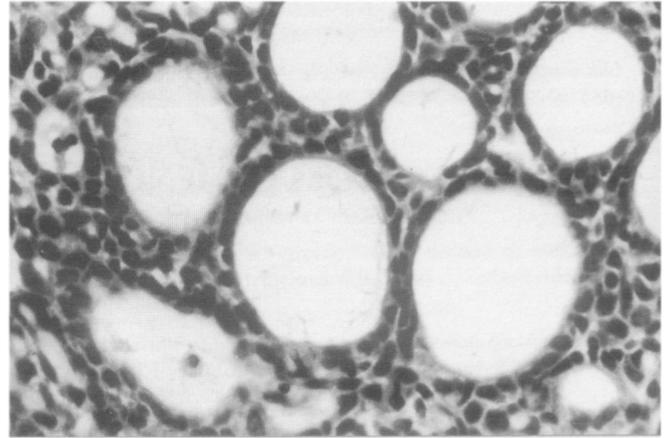


Fig. 2. Mayor aumento donde se aprecian espacios quísticos delimitando espacios quísticos o pseudoluces. WE. 250X.

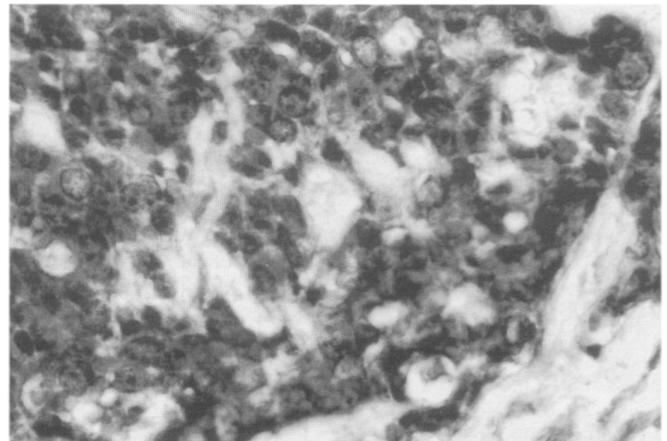


Fig. 3. Sección de inmunohistoquímica con CEA. Positividad citoplasmática en las células tumorales. 400X.

extirpación de la lesión y se evidencian pequeños lóbulos de células neoplásicas en el espesor del tejido celular subcutáneo, pero con márgenes y profundidad libres. La evolución es satisfactoria, sin recurrencia o evidencia de metástasis nueve meses después.

DISCUSIÓN

Las características morfológicas del carcinoma adenoideo quístico (CAQ) han sido estudiadas principalmente en las glándulas salivales^{1,4,5,6}; y fue Theodor Billroth⁷ en 1859, quien describió por primera vez esta entidad bajo el nombre de cilindroma. Luego, en 1953, Foote y Frazell⁸ propusieron el nombre actualmente aceptado de carcinoma adenoideoquístico. Representa el 14% de las neoplasias malignas en la glándula parótida, el 31% en las glándulas

submaxilares y el 42% en las glándulas salivales menores y de éstos un 20% están ubicados en paladar⁶. Es más frecuente en los adultos entre la quinta a séptima década de la vida, sin diferencia en la distribución por sexo. El tumor habitualmente presenta crecimiento lento de meses, a veces años, acompañado frecuentemente por dolor^{4,5,9}.

En las glándulas salivales, el origen de esta neoplasia es considerado en las células epiteliales de reserva del conducto intercalado, las cuales se pueden diferenciar a células epiteliales y células mioepiteliales^{4,6}. Desde el punto de vista histopatológico el tumor puede presentarse bien delimitado, aunque no encapsulado, es firme, gris-blanco y habitualmente no es quístico. Los patrones histológicos del CAQ se presentan como *tubular*, *cribiforme* y *sólido*. La mayoría de las células son pequeñas, hiperromáticas, isomórficas, con escaso citoplasma. Estas células están dispuestas en nidos que son fenestrados por espacios redondos a ovals^{5,6,9}.

En el *patrón tubular* las células raramente muestran mitosis y se encuentran formando estructuras tubulares. El lumen de éstas puede contener mucina, siendo PAS positivo resistente a la digestión con diastasa. Este patrón puede coexistir con áreas de tipo cribiforme. En el *patrón cribiforme* las células están dispuestas en nidos de variables tamaños y formas que contienen espacios circulares a ovals, los que dan imagen de "queso suizo". Los espacios contienen mucina o material hialinizado. El estroma es fibroso. En el *patrón sólido* las células muestran escasa tendencia a la formación de espacios tubulares, redondos u ovals. Ocasionalmente, hay áreas de necrosis, pudiéndose observar áreas con pleomorfismo celular y necrosis^{5,6}.

Esta neoplasia se puede presentar en otros sitios¹, incluyendo glándula lagrimal, donde constituye el tercer tumor más frecuente (20-30%), tracto respiratorio (35% en glándulas mucosas de los senos paranasales, 25%-30% en laringe y tráquea y 25% en las glándulas submucosas de los bronquios), glándula de Bartholino (15%), cuello uterino y vagina (menos del 1%) y mama (0,1%).

La localización del CAQ en piel es extremadamente rara, constituyendo aproximadamente un 2% de las neoplasias malignas de las glándulas sudoríparas¹⁵. Los primeros casos fueron publicados separadamente por Boggio¹ en 1975 y Sanderson y Batten² en el mismo año, aunque previamente en 1969, Freeman y Wilkelmann¹³ habían descrito un tumor en el cuero cabelludo de una paciente femenina de 34 años, el cual denominaron "tumor de células basales con diferenciación ecrina (epitelioma ecrino)", siendo revisado posteriormente en 1984 por Cooper y cols¹⁴, concluyendo que se trataba de un CAQ.

Es más frecuente en individuos de mediana a mayor edad (50-70 años), aunque el paciente más joven tenía 34 años al momento de presentación^{14,15}. Tiene predilección por el sexo femenino 7:1. La mayoría de los pacientes, previo al diagnóstico, frecuentemente se presentan con un tumor de varios años de evolución, con un promedio de 6 meses a 14 años". La localización más frecuente es en cuero cabelludo (50%), miembros superiores (20%), región axilar (10%), toráx y abdomen (10%) seguido de sitios menos frecuentes como cadera, muslo, región suprapúbica y perineal". La mayoría de las veces el tumor se presenta como nódulos discretos que pueden confluir o como masas nodulares o difusas con leve reblandecimiento y casi siempre es indoloro¹⁴.

Desde el punto de vista macroscópico la neoplasia se puede observar como nódulos en dermis o en forma difusa engrosando la dermis con o sin infiltración del tejido celular subcutáneo. En uno de los casos descritos por Headington¹⁷ la neoplasia estaba localizada en axila y se encontraba ad-herida al plexo braquial y al músculo esquelético adyacente, pero sin embargo, la infiltración de hueso o estructuras anatómicas adyacentes no ha sido descrita hasta la actualidad.

Desde el punto de vista histológico el CAQ cutáneo es indistinguible de su contraparte en las glándulas salivales, y en el examen microscópico se aplican los mismos criterios que se emplean en las glándulas salivales¹. En piel, la clave para el diagnóstico es observar células basaloides, uniformes, formando patrón cribiforme o estructuras tubulares con pseudoluces glandulares con material de aspecto mucinoso en el interior. Menos frecuentemente se puede observar diferenciación escamosa o focos de células anaplásicas. La invasión perineural, característica muy frecuente en las glándulas salivales, ha sido poco observada, y hasta el momento, sólo aparece reportada en 5 casos de CAQ cutáneo^{14,15}. En el caso presentado no observamos invasión perineural.

Debido a las diversas localizaciones del CAQ se ha sugerido que su origen no es a partir de un tipo celular específico, sino que el tumor en sí es un patrón histológico específico de carcinoma¹⁵. En estudios de microscopía electrónica y de inmunohistoquímica se ha demostrado que la neoplasia es de origen epitelial y que las mismas células tumorales producen lamina basal, lo cual resulta en el característico patrón cribiforme que se observa en la histología^{15,16}. También se ha evidenciado que en los espacios adenoideos o pseudoluces glandulares primero se acumula ácido hialurónico y mucinas ácidas sulfatadas que en un primer momento no se tiñen con PAS. Luego la lámina basal se empieza a hialinizar y entonces las mucinas adquieren

glicógeno, siendo entonces positivas para la coloración de PAS. Hay que resaltar además que estos espacios adenoideos no son verdaderas luces glandulares y por lo tanto no contienen mucinas de origen epitelial^{16,17,18}

Al igual que en su contraparte en las glándulas salivales, el patrón sólido es considerado el menos diferenciado, pero sin embargo este hecho no parece estar asociado con mayor mortalidad y corta supervivencia como ocurre en las glándulas salivales^{18,19}. Por lo tanto la clasificación en patrones histológicos (principalmente los extremos de diferenciación tubular y sólido) no tiene la misma implicación pronóstica que en los CAQ extracutáneos⁶.

Los principales diagnósticos diferenciales del CAQ cutáneo son el carcinoma basocelular adenoideo, el carcinoma mucinoso, y los carcinomas de glándulas ecrinas tales como el espiradenoma y el acrospiroma maligno ecrino, el cilindroma y los adenocarcinomas metastásicos^{14,15,16,17,18}

El carcinoma basocelular adenoideo (CBCA) comparte con el CAQ el patrón cribiforme, las células basaloides y el estroma rico ácido hialurónico; pero sin embargo en el CBCA las células basaloides forman islotes o nidos irregulares con empalizada hacia la periferia y presentan una o más conexiones con la epidermis (Fig.5). Otra característica diferencial se observa en los espacios adenoideos, en donde la mucina es ácida sulfatada y no se tiñe con PAS¹⁸. Adicionalmente, en los CBCA el estroma es más celular y tiende a empujar a las células tumorales entre sí, con formación de hendiduras o halos de retracción peritumorales. Cuando en las secciones histológicas de rutina no se puede diferenciar entre ambas neoplasias, se puede recurrir al uso de anticuerpos monoclonales, tales como el CEA y la proteína S-100, los cuales son positivos en el CAQ y están ausentes en el CBCA (Fig 6). Sin embargo, se han reportado casos de CBCA positivos a CEA, pero esto no es lo usual²⁰.

El CAQ de las glándulas salivales metastatiza principalmente a pulmón, ganglios linfáticos y hueso⁶. Este evento se observa entre el 20 y 52% de los casos^{5,6,9}. Las metástasis a piel son extremadamente raras. Cooper y cols¹⁴. consideran que la probabilidad de que un CAQ de las glándulas salivales realice metástasis cutáneas a distancia como primera manifestación de enfermedad sistémica es esencialmente nula, si se toma en consideración que lo más frecuente es la extensión directa a los tejidos cutáneos adyacentes próximos al tejido glandular. También debe considerarse esta posibilidad si provienen de piel del labio, párpado o del conducto auditivo externo. Sin embargo, las metástasis cutáneas a distancia que han sido reportadas, es en estadios muy avanzados de la enfermedad¹⁵.

Desde el punto de vista histológico ambas neoplasias son indistinguibles^{18,19}. Igualmente comparten el mismo perfil de inmunohistoquímica para CEA, antígeno de membrana epitelial (EMA), y queratinas de bajo peso molecular^{16,19}. Sin embargo, la proteína S-100 y la vimentina se han observado positivas en casos CAQ de las glándulas salivales, pero no en los cutáneos¹⁹. Esto demuestra que los CAQ de las glándulas salivales y los primarios de piel presentan no sólo el mismo patrón histológico sino que también tanto las glándulas salivales como las sudoríparas comparten un perfil similar de antígenos en sus respectivos sitios de origen¹⁹.

Las metástasis cutáneas de otros tipos de adenocarcinomas con patrón cribiforme son infrecuentes, por ejemplo, las de mama forman múltiples y verdaderas luces glandulares con sialomucinas epiteliales en su interior y presentan células basaloides grandes y más variables que el CAQ cutáneo¹⁵. En cuanto al carcinoma mucinoso de piel, denominado también como "carcinoma adenoquístico" (término que tiende al desuso para evitar confusiones), se presenta como islotes de células epiteliales que están embebidas o "nadan" en abundante material mucinoso, el cual es fuertemente positivo para PAS azul alciano y mucicarmín. En los CAQ las sialomucinas son escasas y focales¹⁵.

El carcinoma adenoideo-quístico se puede diferenciar de los otros tipos de carcinomas ecrinos, tales como el espiradenoma y el acrospiroma maligno, por el característico patrón de crecimiento cribiforme. Hipotéticamente, el patrón puro netamente tubular de CAQ, puede ser indistinguible de las variantes moderadas o poco diferenciadas de los acrospiromas o espiradenomas ecrinos malignos, sin embargo en éstos últimos, las células tienden a ser más grandes y presentan un nucléolo más prominente^{14,15}.

En relación con su comportamiento biológico, el CAQ presenta una tasa de recurrencia del 50%, con períodos que pueden abarcar meses o años¹⁶. Por ejemplo, el caso de Freeman y Winkelman¹³ recurrió 40 años después de la excisión original. Este evento no está relacionado con el tamaño del tumor y la invasión perineural⁴ (como ocurre en las glándulas salivales). Las metástasis son extremadamente infrecuentes, sólo se han publicado tres casos en la literatura inglesa. El primero de Sanderson y Batten¹² en 1975, el segundo de Seab y Graham" en 1987 y el último de Pappo y cols² en 1992. Es de hacer notar que todos los tumores primarios estaban localizados en el cuero cabelludo y las metástasis fueron a pulmón y en un caso estaban en pleura. En el caso de Pappo y cols². las metástasis aparecieron 18 años después de la resección cutánea del CAQ.

El tratamiento de elección recomendado es la excisión quirúrgica con amplios márgenes de resección. La radioterapia

ha demostrado que no previene las recurrencias. La quimioterapia adicional no ha sido considerada hasta el momento^{4,15,16,17,18,19,21}.

En conclusión, debido a que esta neoplasia es infrecuente, cuando se presenta un carcinoma con patrón adenoideoquístico en piel, en primer lugar se debe diferenciar de un carcinoma basocelular adenoideo, buscando la conexión de éste con el epitelio, practicando coloraciones especiales para mucinas y eventualmente técnicas de inmunohistoquímica. En segundo lugar se debe considerar la extensión directa a piel de un CAQ, si el espécimen de biopsia proviene de regiones cercanas a la glándula parótida, párpados, conducto auditivo externo o labio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto T 1, Rosai J. Major and minor salivary glands. Tract respiratory. Male reproductive system. Female reproductive system. Breast. En: Ackerman's Surgical Pathology. Eight edition 1996. Mosby-year book. Vol 1; 837-839, 328-331, 1221, 1374, 1627-1628.
2. Pappo O, Gez E, Craciun I, Zajicek, Okon E. Growth rate analysis of lung metastase appering 18 years after resection of cutaneous adenoid cystic carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1992; 116:76-79.
3. Perzin KD, Gullane P, Conley J. Adenoid cystic carcinoma involving the external auditory canal. Cancer 1982; 50:2873-83.
4. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands: a correlation of histologic features and course clinic. Cancer 1978; 42:265-82.
5. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. Am J Surg 1974; 128:512-20.
6. Meneses A, Ruiz-Godoy LM. Carcinoma de glándulas salivales. En: Tumores de Cabeza y Cuello. Fundación Gipuzkoa. 1996: 84-85.
7. Billroth T. Beobachtungen Uber Geschwulste Der Speicheldrusen. Virchows Arch [A] 1859; 17:357-75.
8. Foote FW, Frazell EL. Tumors of th salivary glands. Cancer 1953; 6:1065-133.
9. Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, Simpson JR, Mauney M, Pikul FJ. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic re-view of treatment failure patterns. Cancer 1986; 57:519-24.
10. Elder D, Elenitsas R, Ragsdale B. Tumors of the epidermal append-ages. En: Lever's Histopathology of the skin. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Eight edition. Lippincott-Raven. 1997: 795
11. BoggioR. Adenoid cystic carcinoma of scalp. Arch Dermatol 1975; 11:793-94.
12. Sanderson KV Batten JC. Adenoid cystic carcinoma of the saclp with pulmonary metastasis. Proc R Soc Med 1975; 68:649-50.
13. Freeman RG, Winkelman RK. Basal cell tumor eccrine differentiation (eccrine epithelioma). Arch Dermatol 1969; 100:234-42.
14. Cooper P, Adelson G, Holthaus W. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. Arch Dermatol 1984; 120:774-77.
15. Seab J, Colonel MC, Graham J. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17:113-8.
16. Van Der Kwast TH.K, Vuzevski VD, Ramaekers F, Bousema MT, Van Joost TH. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: case re-port, immunohistochemistry, and review of the literature. Br .1 Dermato 11988; 118:567-78.
17. Headington JT, Teears R, Niederhuber J, Slinger R. Primary adenoid cystic carcinoma of skin. Arch Dermatol 1978; 114:421-24.
18. Wick MR, Swanson PE. Primary adenoid cystic carcinoma of the skin. A clinical, histological and immunocytochemical comparision with adenoid cystic carcinoma of salivary glands and adenoid basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1986; 8:2-13.
19. Bergman R, Lichtig C, Moscona R, Friedman-Birnbaum R. A comparative immunohistochemical study of adenoid cystic carcinoma of the skin and salivary glands. Am J Dermatopathol 1991; 132:162-68.
20. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma. Part I J Am Acad Dermatol 1991; 24:1-13.
21. Lang P, Metcalf J, Maiza J. Recurrent adenoid cystic carcinoma of the skin managed by microscopically controlled surgery (Mohs surgery). J Dermatol Surg Oncol 1986; 12:395-98.