



ASPECTOS IMUNOFENOTÍPICOS DO CILINDROMA E HIDRADENOMA NODULAR

Taíssa Canedo de Magalhães

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Marcia Ramos-e-Silva
Prof^a. Dr^a. Tullia Cuzzi

Rio de Janeiro

Março/2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Magalhães, Taíssa Canedo

Aspectos Imunofenotípicos do Cilindroma e Hidradenoma Nodular /
Taíssa Canedo de Magalhães. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de
Medicina, 2008.

xi, 52 f. : il.

Orientadores: Marcia Ramos-e-Silva e Tullia Cuzzi

Dissertação (Mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina – Dermatologia, 2008.

Referências Bibliográficas: f. 48-52

1. Carcinoma, adenóide cístico. 2. Neoplasias. 3. Glândulas
sudoríparas. 4. Imunohistoquímica. 5. Cilindroma. 6. Hidradenoma
de células claras – Tese. I. Ramos-e-Silva, Márcia. II. Cuzzi, Tullia. III.
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Medicina – Dermatologia. IV. Título.

ASPECTOS IMUNOFENOTÍPICOS DO CILINDROMA E HIDRADENOMA NODULAR

Taíssa Canedo de Magalhães

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Marcia Ramos-e-Silva
Prof^a. Dr^a. Tullia Cuzzi

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

Presidente, Prof^a. Dr^a. Nurimar Conceição Fernandes

Prof^a. Dr^a. Mayra Carrijo Rochael

Prof^a. Dr^a. Adriana de Carvalho Corrêa

Rio de Janeiro
Março/2008

Aos meus filhos, Yasmin, Clarissa, Yan e Joana, que são a minha energia para todas as conquistas.

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras, Professora Marcia Ramos-e-Silva, por todas as oportunidades, atenção, carinho, incentivo e disponibilidade comigo; e Professora Tullia Cuzzi, por ter aceito e idealizado esse trabalho para o qual tínhamos um tempo curto para seu desenvolvimento, e também pelas contribuições e orientações nas análises dos exames histopatológicos e imunohistoquímicos.

Aos funcionários do arquivo da Anatomia Patológica, Roger, Reginaldo, e José, pela ajuda em separar todos os blocos de parafinas, lâminas e registros.

Às secretárias do Serviço de Dermatologia, Gilsara Jaccoud da Costa e Deise Pereira da Cunha, pelo carinho e ajuda de sempre.

À amiga Adriana de Carvalho Correa, pela amizade, dedicação e apoio na realização do meu trabalho, como também por todas as suas valiosas contribuições. E também por ter aceito fazer parte da minha banca examinadora.

Ao laboratório Anticorpos, pelo empenho e carinho.

À amiga Andressa da Silva Freitas, mestranda da fonoaudiologia, por todo apoio.

Ao Dr. João Paulo Niemeyer Corbelini, pelo apoio eletrônico.

À Dra. Mônica Pureza, por sua grande ajuda.

À Professora Nurimar Fernandes, por todo carinho, orientação, e por aceitar fazer parte da banca.

À Professora Sueli Carneiro, por todo o apoio e por se colocar à disposição para qualquer ajuda, sempre.

À Professora Mayra Rochael por ter aceito participar da banca examinadora, mesmo com o convite tão em cima da hora.

À Professora Cleide Eiko Ishida, pela ajuda.

À secretária do Programa de Pós-graduação em DIP, Wilma Magalhães Alves por tirar minhas dúvidas de informática.

Ao meu marido, Chang, pelo incentivo e condições para realizar meu trabalho.

Aos meus pais, José Luiz e Márcia (in memoriam). Ao meu querido pai, por

estar sempre pronto e disponível para nos ajudar.

À Mônica Rosas, mulher do meu pai, por toda ajuda e carinho com meus filhos.

À minha querida avó Lourdinha, por estar sempre pronta para dar amor e carinho para mim e meus filhos.

À minha avó postiça, Jacy, por todo o carinho e dedicação.

Agradeço a todos que, de certa forma, contribuíram para a realização desse trabalho.

RESUMO

ASPECTOS IMUNOFENOTÍPICOS DO CILINDROMA E HIDRADENOMA NODULAR

Taíssa Canedo de Magalhães

Orientadores: Prof^ª. Dr^ª. Márcia Ramos-e-Silva
Prof^ª. Dr^ª. Tullia Cuzzi

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Fundamentos: Alguns tumores anexiais possuem suas histogêneses ainda controversas, dentre esses o cilindroma e hidradenoma de células claras. **Objetivo:** Avaliar o fenótipo de diferenciação écrina e/ou apócrina em casos de cilindroma e hidradenoma nodular através dos marcadores CD15 e p63. **Material e métodos:** As amostras foram obtidas dos Serviços de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Hospital Universitário Pedro Ernesto e INCA. Foram analisadas lâminas e blocos de 6 casos de cilindroma e 7 casos de hidradenoma nodular (células claras), para realização da técnica de imunohistoquímica com os anticorpos CD15 e p63. **Resultados:** Nos 6 casos de cilindroma, a marcação foi negativa para o anticorpo CD15 e positiva para o anticorpo p63. Em 5 dos 7 casos de hidradenoma nodular (células claras), observamos facilmente a presença de células claras entre 20 e 50% das células tumorais. Nos 2 outros casos, as lesões eram predominantemente císticas e observamos raras células claras. A reação com o anticorpo CD15 foi positiva, padrão granular e citoplásmico em 6 dos 7 casos, evidenciada especialmente nas células com sugestivo aspecto de citoplasma claro, e em menor proporção do que as células claras eram observadas no HE. A positividade para o anticorpo p63, em padrão nuclear, foi notada em 6 dos 7 casos, na maior parte das células tumorais. Em 1 caso, a positividade foi em 20% das células. **Conclusão:** No presente estudo, os dois tumores sugerem ter origem écrina.

Palavras-chave: Carcinoma Adenóide Cístico; Neoplasias; Glândulas sudoríparas; Imunohistoquímica; Cilindroma; Adenoma de glândula sudorípara; Hidradenoma.

Rio de Janeiro

Março/2008

ABSTRACT

IMMUNOPHENOTYPIC ASPECTS OF CYLINDROMA AND NODULAR HYDRADENOMA

Taíssa Canedo de Magalhães

Orientadores: Prof^ª. Dr^ª. Marcia Ramos-e-Silva
Prof^ª. Dr^ª. Tullia Cuzzi

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Background: Some adnexial tumors have many controversy about their histogenesis. **Objectives:** Evaluate the eccrine or apocrine differentiation phenotype in cases of cylindroma and clear cell hydradenoma with CD15 and p63 antibodies. **Methodology:** The samples were obtained from the Sector of Pathology of the Clementino Fraga Filho University Hospital, Pedro Ernesto University Hospital and National Institute of Cancer. Slides and blocks of 6 cases of cylindroma and 7 cases of hydradenoma nodular (clear cells) were analyzed by the technique of immunohistochemistry with CD15 and p63 antibodies. **Results:** In all cases of cylindroma we had negative results for CD15 antibody and positive for p63 antibody. In 5/7 cases of nodular hydradenoma (clear cell), we could easily observe clear cells between 20 and 50% of tumor cells. In the two other cases, cystic lesions were present and occasional clear cells could be seen. The reaction with CD15 antibody was positive in granular and cytoplasmatic pattern in 6 of 7 cases, especially in cells with suggestive clear cytoplasm in lower proportion than this clear cells could be seen in HE. The positivity for p63 antibody, nuclear pattern, was observed in 6 of 7 cases, in the major part of tumor cells. In just 1 case, the positivity was in 20% of cells. **Conclusions:** In the present study, both cylindroma and clear cell hydradenoma suggest eccrine origin.

Key-words: Carcinoma, Adenoid Cystic; Neoplasms; Sweat Glands; Immunohistochemistry; Cylindroma; Adenoma, sweat gland; hydradenoma,.

Rio de Janeiro

Março/2008

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS	X
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Geral.....	3
2.2 Específicos	3
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
3.1 Apêndices epidérmicos	4
3.1.1 <i>Embriologia.....</i>	4
3.1.2 <i>Classificação dos tumores dos apêndices.....</i>	6
3.1.3 <i>Histogênese dos tumores benignos dos anexos</i>	7
3.2 Cilindroma	8
3.2.1 <i>Aspectos históricos e clínicos.....</i>	8
3.2.2 <i>Patologia do cilindroma</i>	12
3.2.3 <i>Histogênese do cilindroma</i>	13
3.3 Hidradenoma de células claras.....	15
3.3.1 <i>Aspectos históricos e clínicos.....</i>	15
3.3.2 <i>Patologia do Hidradenoma de células claras.....</i>	19
3.3.3 <i>Histogênese do hidradenoma de células claras</i>	21
3.4 Imunohistoquímica	23
3.4.1 <i>P63.....</i>	23
3.4.2 <i>CD15 (Leu M1)</i>	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 Amostras	26
4.2 Técnica de imunohistoquímica.....	26
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	46
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EDTA	ácido etileno diamino tetracético
PBS	tampão fosfato
DAB	diaminobenzidina
P.A.	para análise.
Laser ND:YAG	(neodymium-doped yttrium aluminium garnet); seu comprimento de onda típico é 1064nm.
Laser CO2.	carbon dioxide laser; seu comprimento de onda é 10600nm.
CYLD1	gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 16q, responsável pela cilindromatose
PAS	ácido periódico de Schiff
CEA	antígeno carcinoembrionário
EMA	antígeno de membrana epitelial
GCDFP-15	Gross Cystic Disease Fluid Protein
PRP	Progesterone Receptor Protein
TAG-72	Tumor Associated Glycoprotein 72

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Figura 1	Cilindroma. Aspectos clínicos	11
Figura 2	Cilindroma: grupamentos tumorais justapostos compostos por células com relativamente escasso citoplasma (HE, obj x10)	29
Figura 3	Cilindroma. Detalhe da foto 1, evidenciando a bainha hialina, eosinofílica, que circunda os grupamentos tumorais. (HE, obj x40)	30
Figura 4	Cilindroma. Reação negativa para o anticorpo CD15. (IPx, obj. x 40)	31
Figura 5	Cilindroma. Reação positiva para o anticorpo p63 na maior parte das células tumorais. (IPx, obj. x10)	31
Figura 6	Cilindroma. Reação positiva para o anticorpo p63 em padrão nuclear na maior parte das células tumorais. (IPx,, obj.x40)	32
Figura 7	Hidradenoma de células claras. Notar células claras, células não claras, e o típico estroma hialino (HE, obj. x10)	33
Figura 8	Detalhe da foto anterior evidenciando células claras e não claras (HE, obj. x40)	33
Figura 9	Hidradenoma de células claras. Lesão predominantemente cística. (HE, obj. x4)	34
Figura 10	Hidradenoma de células claras. Positividade para o anticorpo CD15, padrão granular no citoplasma com acentuação de membrana, envolvendo células poligonais, com amplo citoplasma. (IPx, obj. x10)	35
Figura 11	Hidradenoma de células claras. Reação positiva para o anticorpo CD15 em células de sugestivo citoplasma claro no revestimento luminal do espaço cístico tumoral. (IPx, obj. x40)	36
Figura 12	Hidradenoma de células claras. Epitélio de revestimento do espaço cístico tumoral com células de citoplasma claro na borda luminal. (HE, obj. x40)	36
Figura 13	Hidradenoma Nodular. Positividade para o anticorpo CD15 em padrão citoplasmático. Notar células de citoplasma negativas adjacentes. (IPx, obj.x40)	37

Figura 14	Hidradenoma Nodular. Reação positiva em padrão nuclear para o anticorpo p63 na maior parte das células tumorais (IPx, obj.x40)	38
Figura 15	Siringoma. Corte histológico de siringoma com reação positiva para o anticorpo p63, em padrão nuclear - controle positivo.(IPx, obj. x10)	39
Figura 16	Hidrocistoma apócrino. Reação positiva para o anticorpo CD15 em padrão citoplasmático granular. (IPx, obj. x10)	39
Figura 17	Detalhe da foto anterior. (IPx, obj. x40).....	40
Figura 18	Hidrocistoma apócrino. Reação positiva para o anticorpo CD15 em padrão granular com acentuação de membrana em produto de secreção glandular, e nas células de revestimento luminal do tumor. (IPx, obj. x10).....	40
Quadro 1	Cilindroma – marcação imunohistoquímica pelo CD15 e p63.....	41
Quadro 2	Hidradenoma de células claras – marcação imunohistoquímica pelo CD15 e p63, e comparação do percentual de células claras presentes ao HE.	41

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias anexiais correspondem a tumores de observação relativamente infreqüente. Alguns tumores, em especial os de origem cutânea, têm sua histogênese ainda controversa.

O cilindroma pode ocorrer na forma solitária ou múltipla. Acomete cabeça, pescoço, e, com maior freqüência o couro cabeludo. Pode também acometer pele do tronco e genitália. Quando múltiplos, os cilindromas coalescem e formam grandes placas em mosaico no couro cabeludo. Nestes casos são denominados *tumor em turbante* (Uede *et al.*, 2004)

No tipo solitário, não existe história familiar. As lesões aparecem na idade adulta, no couro cabeludo ou na face. O tipo múltiplo é, em geral, por herança dominante, devendo-se considerar a síndrome de Brooke-Spiegler, composta da associação de cilindromas e tricoepiteliomas (Puig *et al.*, 1998). O gene supressor foi identificado no cromossoma 16q e sua perda está associada com desenvolvimento de cilindromas.

Existem poucos casos de transformação maligna. (Durani *et al.*, 2001; Mashkevich *et al.*, 2006). O diagnóstico é feito pela histopatologia, na qual o tumor é composto por grupamentos celulares de tamanhos variados de células epitelióides que são, em geral, circundadas por uma bainha hialina PAS-positiva. As células são de dois tipos: uma grande, com moderada quantidade de citoplasma e outra pequena, com pouco citoplasma e núcleo escuro. (Terzioglu *et al.*, 2002)

Estudos de histoquímica e imunohistoquímica evidenciaram características tanto de glândulas écrinas, quanto de glândulas apócrinas. (Tellechea *et al.*, 1995b) Ao mesmo tempo, o hidradenoma de células claras, também conhecido como

acrospiroma écrino, acrospiroma nodular, mioepitelioma de células claras, entre outros, pode ser de linhagem écrina ou apócrina.

O hidradenoma de células claras é considerado uma neoplasia benigna, possui crescimento lento, como nódulo solitário, firme, podendo eliminar material seroso, enquanto outros tendem a ulcerar. O diagnóstico é feito através de biópsia com exame histopatológico. (Maldjian *et al.*, 1999)

Na histopatologia, o tumor é bem circunscrito, composto por massas lobuladas com lumens de vários tamanhos. Na porção sólida do tumor encontram-se dois tipos de células: fusiformes e poligonais. (Khurshid *et al.*, 2007; Yaghoobi e Kheradmand, 2007). Conforme consta em algumas de suas designações, a lesão seria composta por dois tipos de células: uma de citoplasma eosinofílico, em geral mais alongada, e outra de citoplasma claro, PAS-positivo, de formato mais poligonal. Esses dois tipos celulares estariam presentes em proporção variável nos diferentes casos, podendo, inclusive eventualmente, não se encontrar as células de citoplasma claro.

Foi proposto, mais recentemente, que o hidradenoma nodular com células claras tivesse origem apócrina (Ozawa *et al.*, 2005; Angulo *et al.*, 2007), passando a lesão então a se chamar hidradenoma apócrino. Naqueles casos em que as células de citoplasma claro estariam ausentes, seria considerada uma origem écrina, sendo então chamado de hidradenoma écrino.

Há escassos trabalhos sobre diferenciação desse grupo de tumores e, portanto, não se tem certeza da sua célula de origem. Por esta razão, neste trabalho estuda-se a imunohistoquímica com os marcadores: o anticorpo CD15 (Leu-M1), para glândulas apócrinas (Ansai *et al.*, 1995; Beer *et al.*, 2006; Misago *et al.*, 2007), e o anticorpo p63 para glândulas écrinas (Ivan *et al.*, 2005), na tentativa de auxiliar na determinação da célula que leva ao tumor.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o fenótipo de diferenciação écrina e/ou apócrina em casos de cilindroma e hidradenoma nodular (hidradenoma de células claras), através de técnicas de imunohistoquímica, empregando os marcadores CD15 e P63.

2.2 Específicos

- 1 Rever os aspectos histopatológicos diagnósticos nos casos de cilindroma e hidradenoma nodular incluídos no estudo.
- 2 Avaliar o padrão de positividade, quando presente, para os dois referidos anticorpos, nessas lesões.
- 3 Correlacionar os achados obtidos pela técnica de imunohistoquímica com alguns aspectos do exame histopatológico, nos cortes corados pela hematoxilina-eosina.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Apêndices epidérmicos

3.1.1 Embriologia

As três camadas germinativas, formadas na terceira semana de gestação (ectoderma, mesoderma e endoderma), darão origem a todos os tecidos e órgãos no período entre a quarta e oitava semana de vida. A especificidade de cada camada não é fixa, isto é, células de uma camada podem se dividir, migrar, agregar e se diferenciar durante a organogênese. O ectoderma dá origem à epiderme e seus apêndices (pêlos e unhas), glândulas mamárias e glândulas subcutâneas. As células da crista neural, derivadas do neuroectoderma, dão origem às células pigmentares da derme e tecido conjuntivo. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991a)

A camada de células basais ou estrato germinativo embrionário diferencia-se em:

- células basais que dão origem à epiderme que se ceratiniza;
- brotamentos pilosos, também chamados brotamentos epiteliais primários, que dão origem aos pêlos, glândulas sebáceas e glândulas apócrinas (germe folículo-sebáceo-apócrino, pois as células germinativas darão origem as unidades folicular, sebácea e apócrina);
- brotamentos de glândulas écrinas, que originam as glândulas écrinas.
 - Glândulas apócrinas - desenvolvem-se a partir da saliência superior dos folículos pilosos, ocorrendo em todo tegumento, com

exceção das palmas e plantas (Requena Luis, 1998). Sua formação se dá no quarto mês, a partir do estrato germinativo da epiderme que dá origem aos folículos pilosos, e prossegue na vida embrionária com o desenvolvimento de novos folículos. Em consequência, seus ductos abrem-se no interior dos folículos pilosos, mais superficialmente do que as aberturas das glândulas sebáceas, pois seu crescimento ultrapassa a glândula sebácea e saliência do músculo eretor do pêlo (Moore KL, 1994). A formação do lúmen no ducto apócrino está associado com a separação das células epiteliais contíguas, primeiramente por vacúolos, depois fendas, e finalmente por espaços arredondados, como no ducto écrino. Sua porção intra infundibular, a qual é espiralada como o acrosiríngio do ducto écrino, se cornifica no último período do segundo trimestre. O componente glandular da unidade apócrina se estende profundamente na derme e tecido subcutâneo no sétimo ou oitavo mês de gestação. Ao nascimento, ainda não há uma camada de células mioepiteliais em torno da porção secretória das glândulas apócrinas identificáveis (Lever e Schaumburg-Lever, 1991a), e as células do epitélio glandular apócrino ainda não apresentam grânulos secretórios em seus citoplasmas, exceto nas glândulas ceruminosas, no canal auditivo externo (Requena Luis, 1998).

- Glândulas écrinas - nos humanos se desenvolvem mais cedo nas regiões palmo-plantares, e surgem no quarto mês de gestação. Nas axilas aparecem no início do quinto mês e, no final desse,

desenvolve-se no restante do corpo. Podem ser vistas em diferentes estágios de desenvolvimento. No momento do parto, as glândulas écrinas se assemelham as do adulto. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991a). A maioria das glândulas sudoríparas é formada como aprofundamento epidérmico no mesênquima subjacente (futura derme). Com o alongamento do broto, sua extremidade se enrola e forma o primórdio da porção secretora da glândula. A fixação epitelial da glândula em formação na epiderme forma o primórdio do ducto. As células centrais desse ducto se degeneram e formam uma luz. Os ductos dessas glândulas abrem-se na superfície da pele. (Moore KL, 1994)

3.1.2 Classificação dos tumores dos apêndices

Os tumores de anexos benignos podem se diferenciar no sentido dos pêlos, das glândulas sebáceas, das glândulas apócrinas e no sentido das glândulas écrinas. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). A maioria desses tumores se encaixa bem em um tipo dessa classificação, porém ocasionalmente são encontrados tumores em estágio intermediário de diferenciação (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). Podem também se diferenciar em mais de uma direção, ocorrendo combinações de vários tipos tumorais, isto é, diferenciação apócrina e sebácea dentro do mesmo tumor.

3.1.3 Histogênese dos tumores benignos dos anexos

Os tumores dos apêndices benignos possuem três possibilidades para o desenvolvimento: a partir de germes epiteliais primários, de células pluripotenciais, ou de células de estruturas preexistentes. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

Os tumores cutâneos que se diferenciam no sentido dos pêlos, das glândulas sebáceas e das glândulas apócrinas se desenvolviam a partir de células germinais epiteliais primárias e eram tumores epiteliais primários; as hiperplasias adenomatosas e epitelomas benignos se originavam de células germinais epiteliais primárias com certo grau de diferenciação antes do início da neoplasia, e os epitelomas basocelulares de células germinais epiteliais primárias com pouca ou nenhuma diferenciação. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

Para os tumores benignos dos anexos que se encontram presentes ao nascimento foi suposto que derivem das células germinais epiteliais primárias. Em outros casos é provável que esses tumores se originem de células pluripotenciais que se formam durante a vida e tem o potencial de se diferenciarem em tumores com estruturas pilosas, de glândulas sebáceas ou de glândulas apócrinas.

Nos tumores apendiculares determinados geneticamente, como os tricoepiteliomas múltiplos, cilindromas múltiplos e síndrome do epitelioma basocelular nevíide, supõe-se que os genes reguladores do desenvolvimento das células pluripotenciais para os anexos cutâneos sejam anormais, e que a qualquer hora podem modificar o crescimento das células pluripotenciais para os tumores dos anexos, e não para os apêndices maduros. As células germinais epiteliais primárias e as células pluripotenciais podem se diferenciar em mais de uma direção.

No caso de tumores sólidos que se originam após o nascimento, os tumores

anexiais da pele se originam das células de suas estruturas correspondentes que, além de ocorrerem como lesões múltiplas com padrão de herança autossômico dominante, também ocorrem como lesões solitárias não herdadas, como tricoepitelioma e cilindroma. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

3.2 Cilindroma

3.2.1 Aspectos históricos e clínicos

O tumor cutâneo foi primeiramente descrito por Ancell em 1842. O termo *cylindroma* foi usado por Billroth em 1859. (Requena Luis, 1998; Terzioglu *et al.*, 2002; Tosun *et al.*, 2002) Em 1899, Spiegler foi o primeiro a descrever o termo com precisão histopatológica no artigo "About endothaliomas of the skin". (Requena Luis, 1998)

Durante muitos anos, esse tumor possui várias nomenclaturas, dentre elas epitelioma basocelular benigno, tumor em turbante, nevo epitelomatocilindromatoso, dentre outros. Somente na primeira metade do século vinte, o cilindroma foi reconhecido como neoplasia distinta, tanto clinicamente como histopatologicamente. Na segunda metade do século, muitos estudos visaram esclarecer sua histogênese. (Requena Luis, 1998)

Cilindroma é tumor benigno, na maioria das vezes único, com crescimento lento; ou podem ser múltiplos, chamados tumor em turbante; na síndrome de Brooke-Spiegler, associado a múltiplos tricoepiteliomas. A associação de cilindromas com tricoepiteliomas é freqüente. Nesses casos, as lesões do couro cabeludo são cilindromas e as lesões em outros locais são parcialmente cilindromas e

parcialmente tricoepiteliomas, ambos de herança dominante (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

O cilindroma tem maior incidência no sexo feminino, na proporção de 10:1 nos tumores isolados (Cotton e Braye, 1984; Nonaka *et al.*, 2004; Azulay *et al.*, 2007). É mais comum em brancos e surgimento na idade adulta (Azulay *et al.*, 2007), da 5ª a 8ª décadas (Requena Luis, 1998; Nonaka *et al.*, 2004). Apresenta-se clinicamente como nódulo único ou múltiplo, superfície lisa, consistência sólida, tamanho variando de 0,2 a 6 cm, cor rósea a avermelhado, podendo apresentar telangiectasias e/ou erosões. (Nonaka *et al.*, 2004; Azulay *et al.*, 2007).

Localizam-se principalmente no couro cabeludo (Figura 18), cabeça e pescoço em cerca de 90% (Terzioglu *et al.*, 2002; Nonaka *et al.*, 2004), mas também em 10% dos casos no tronco e nas extremidades. A orelha, incluindo o canal auditivo externo em 6% dos casos (Terzioglu *et al.*, 2002). Há relato de ocorrência no hálux e na planta. (Tosun *et al.*, 2002)

Em 1929, Wiedemann descreveu o primeiro caso de cilindrocarcinoma maligno (Durani *et al.*, 2001) Existem 31 casos de transformação maligna nos cilindromas dérmicos descritos na literatura (Durani *et al.*, 2001). Os sinais clínicos sugestivos de transformação maligna incluem ulceração, rápido crescimento, sangramento, descoloração azulada e dor. A malignização pode provocar a invasão dos ossos do crânio e parênquima cerebral (Azulay *et al.*, 2007)

Já foram descritas metástases para linfonodo axilar em tumor torácico e recorrência local do tumor é freqüente (41%) (Durani *et al.*, 2001; Tosun *et al.*, 2002; Mashkevich *et al.*, 2006). Foram descritas metástases para linfonodos, estômago, tireóide, fígado, pulmões e ossos (Durani *et al.*, 2001). A degeneração maligna e metástase são mais freqüentes em cilindromas múltiplos, 62,5% e 60%,

respectivamente, comparado com as lesões solitárias 37,5% e 22%, respectivamente. (Mashkevich *et al.*, 2006)

Nos casos hereditários, múltiplos, familiares, a cilindromatose é também conhecida como síndrome de Brooke-Spiegler, e é caracterizada pela associação de cilindromas, tricoepiteliomas e ocasionalmente espiradenomas (Ly *et al.*, 2004; Uede *et al.*, 2004; Retamar *et al.*, 2007). Outros tumores já foram relatados na síndrome, como milia, cistos foliculares, nevo organóide, carcinoma basocelular e adenoma de células basais da glândula parótida. (Puig *et al.*, 1998; Uede *et al.*, 2004; Kazakov *et al.*, 2005)

É autossômica dominante com predisposição à neoplasia dos anexos cutâneos. Sua etiologia está na perda da heterozigosidade do gene *CYLD1*, localizado no cromossomo 16q12-q13, que é um gene supressor tumoral. (Ly *et al.*, 2004; Nonaka *et al.*, 2004; Azulay *et al.*, 2007). O gene para múltiplos tricoepiteliomas familiar está mapeado no cromossoma 9p21 (Kazakov *et al.*, 2005). A expressão e penetrância são variáveis. (Kazakov *et al.*, 2005)

Acredita-se ser uma disfunção genética na regulação da unidade foliculo-sebácea apócrina. Um defeito na *stem cell* da unidade foliculo-sebácea apócrina, é onde as mutações nos genes que regulam a diferenciação e proliferação das *putative stem cells* podem originar as diferentes combinações de tumores de anexos cutâneos, assim como de outras neoplasias. (Puig *et al.*, 1998)

Os cilindromas variam de milímetros a vários centímetros. No couro cabeludo, os tumores podem estar presentes em vários números, que podem cobrir todo o couro cabeludo como um turbante. Por essa razão é chamado nesses casos de tumor em turbante (Figura 1) (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b).



Figura 1 Cilindroma. Aspectos clínicos

É mais comum em mulheres 2 a 3:1. Normalmente começa aparecer na segunda ou terceira décadas, aumentando em número e tamanho durante toda a vida adulta (Ly *et al.*, 2004; Kazakov *et al.*, 2005). Múltiplos tricoepiteliomas tem início na infância e se desenvolvem por toda vida. São arredondados, cor da pele, pápulas ou nódulos endurecidos, disposição simétrica, geralmente nos sulcos nasolabiais, enquanto que os cilindromas são rosados, com telangiectasias, de tamanhos variados, ocasionalmente doloroso, localizado na cabeça, principalmente couro cabeludo. (Retamar *et al.*, 2007)

A forma familiar de cilindromatose acomete exclusivamente a pele (Nonaka *et al.*, 2004), porém dois casos dessa síndrome com lesão extra-cutânea já foram relatados.

O diagnóstico é clínico e principalmente histopatológico. O diagnóstico diferencial se faz com esteatocistoma múltiplo e com tricoepitelioma múltiplo, cisto epidérmico, siringoma e ceruminomas.

O tratamento é exérese cirúrgica com margens para evitar recidivas que são freqüentes, em torno de 42%, eletrocoagulação, laser Nd: YAG e laser de CO₂, (Azulay *et al.*, 2007), abrasão, crioterapia, ácido retinóico, ácido tricloroacético

(Retamar *et al.*, 2007), radioterapia (Tosun *et al.*, 2002). Nos casos de cilindrocarcinoma, ressecção cirúrgica e radioterapia. (Durani *et al.*, 2001)

As indicações para o tratamento cirúrgico são cosmética, ulceração, infecção, suspeita de transformação maligna, e interferência com a funcionalidade.

3.2.2 Patologia do cilindroma

Na histopatologia, embora apresentem uma microscopia característica, se apresentam com ilhas basalóides circundadas por membrana hialina PAS+, espessa e hialinizada, e estroma eosinofílico, formando a aparência geométrica dos lóbulos tumorais irregulares, o típico “jigsaw pattern” dos cilindromas dérmicos.

São identificados dois tipos celulares nas ilhotas sólidas: pequenas células basalóides na periferia, muitas vezes em paliçada; e uma população central maior de células grandes com núcleo pálido. Numerosas células de Langerhans permeando as ilhotas de células epiteliais são encontradas. Os cilindromas solitários não são herdados, seu aspecto histológico é o mesmo dos cilindromas múltiplos. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). Estruturas tubulares são geralmente revestidas por cutícula eosinofílica, mas pode haver secreção apócrina intra luminal. (Cuzzi-Maya e Piñero-Maceira, 2001)

Quando malignos, apresentam afinamento da membrana basal, predominância de células grandes com pleomorfismo nuclear, perda da diferenciação ductal, figuras mitóticas, perda da paliçada periférica e bainha hialina. (Mashkevich *et al.*, 2006)

O diagnóstico diferencial histopatológico do cilindrocarcinoma inclui carcinoma basocelular, carcinoma adenóide cístico e carcinomas e adenomas de

anexos. (Mashkevich *et al.*, 2006). Na microscopia eletrônica como na óptica, o tumor apresenta dois tipos principais de células: células basais indiferenciadas, com núcleo pequeno e escuro; e células em diferenciação com núcleo pálido grande. A maior parte das células em diferenciação se apresenta imatura na forma de “células indiferenciadas”, porém outras mostraram certo grau de diferenciação no sentido de células secretoras ou ductais e estão em parte dispostas ao redor das luzes. (Hashimoto e Lever, 1969)

3.2.3 Histogênese do cilindroma

A diferenciação do cilindroma é discutível, podendo ser de direção écrina ou apócrina. Achados histoquímicos e de microscopia eletrônica sugerem diferenciação apócrina (possui mecanismo de secreção nas quais células glandulares incorporam suas porções apicais no produto secretório final). (Mashkevich *et al.*, 2006). O material amorfo que se encontra dentro das luzes dos túbulos é composto por mucopolissacarídeos neutros e ácidos, o qual é excretado tanto das células secretórias apócrinas, quanto das células secretórias mucóides das glândulas écrinas.

A coloração histoquímica enzimática não mostrou reações enzimáticas relevantes, o que pode ser devido à imaturidade da célula tumoral. A atividade da fosforilase, uma enzima de tipo écrino é pouca ou nenhuma. As enzimas fosfatase ácida e beta-glicuronidase possuem reações fracas e reação negativa para indoxil-esterase, que são enzimas apócrinas. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

Para alguns autores a diferenciação das células secretórias é écrina porque possuem vacúolos secretores semelhantes aos que apresentam nas células

mucóides escuras das glândulas écrinas. Dentro das células secretórias, foram observados dois tipos de grânulos secretórios semelhantes aos das glândulas secretórias apócrinas. (Terzioglu *et al.*, 2002; Ravenscroft *et al.*, 2004)

Cotton *et al.* e Terzioglu *et al.*, descrevem origem écrina para o cilindroma, (Cotton e Braye, 1984; Terzioglu *et al.*, 2002) enquanto que Durani e colaboradores e Requena e colaboradores propõem diferenciação apócrina.

A associação de cilindroma com tricoepiteliomas na síndrome de Brooke-Spiegler em uma mesma lesão já foi encontrado (Bumgardner *et al.*, 2005), o que sugere ter uma célula comum de origem. Como as glândulas apócrinas e folículo piloso derivam do mesmo broto epitelial, sugere origem apócrina para o cilindroma. (Requena Luis, 1998; Ly *et al.*, 2004; Uede *et al.*, 2004; Bumgardner *et al.*, 2005). Requena e colaboradores chamam atenção para aspectos circunstanciais, vinculados a alguns tipos de tumores benignos de parótida, que mostram não somente uma associação como uma origem apócrina para o cilindroma.

Entretanto, com freqüência é encontrado a associação também de espiadenoma no mesmo tumor, sugerindo origem écrina para cilindroma. (Bumgardner *et al.*, 2005). A síndrome de Brooke-Spiegler é considerada como tendo origem na disfunção da unidade folículo-sebácea-apócrina (Puig *et al.*, 1998; Martins e Bartolo, 2000; Ly *et al.*, 2004; Uede *et al.*, 2004; Bumgardner *et al.*, 2005). Essa hipótese poderia explicar a presença de outros tumores foliculares associados com a síndrome, por exemplo, carcinoma basocelular, cisto folicular e nevo sebáceo. (Ly *et al.*, 2004)

Segundo Uede *et al.*, uma simples mutação no gene CYLD poderia alterar a diferenciação e regulação da população stem cell do folículo piloso, como também nas unidades sebácea e apócrina.

A combinação dos três tumores representa uma herança peculiar envolvendo neoplasias derivadas de células basais pluripotenciais. (Puig *et al.*, 1998; Martins e Bartolo, 2000)

Cilindromas e espiradenomas possuem arquiteturas distintas, porém há indícios de representarem extremos polares do espectro de tumores de anexos da pele com diferenciação pelas glândulas sudoríparas. Cilindromas tipo adenomas ocorrem em órgãos que têm glândulas secretórias, como pele (glândulas sudoríparas apócrinas e écrinas), mucosa oral (glândulas salivares), mamas (glândulas mamárias) e pulmões (glândulas brônquicas).

A concomitância de vários tipos tumorais na síndrome de Brooke-Spiegler pode ser explicada pela variabilidade fenotípica ou forma alélicas de um mesmo gene.

Muitos autores admitem ser o cilindroma dérmico uma entidade específica, porém muito se discute sobre sua histogênese. Vários autores consideram sua origem das glândulas apócrinas (Ly *et al.*, 2004; Azulay *et al.*, 2007), glândulas écrinas ou folículo piloso. Cilindromas múltiplos foram encontrados em associação com espiradenoma écrino. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

3.3 Hidradenoma de células claras

3.3.1 Aspectos históricos e clínicos

Mayer em 1941 foi o primeiro a usar o termo hidradenoma apócrino se referindo as neoplasias de glândulas sudoríparas onde estava presente a secreção por decapitação, isto é, durante a secreção, uma parte da célula se destaca e é

liberada na luz.

Hidradenoma de células claras foi primeiramente descrito por Liu em 1949. (Requena Luis, 1998)

No passado era chamado de mioepitelioma de células claras, também conhecido por hidradenoma nodular, adenoma de glândula sudorípara écrina do tipo de células claras, hidradenoma cístico sólido, acrospiroma écrino, hidradenoma écrino. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b; Ravenscroft *et al.*, 2004)

Em 1969, Johnson e Helwig introduziram o termo “acrospiroma écrino” para definir esse tumor com várias nomenclaturas. (Bumgardner *et al.*, 2005; Khurshid *et al.*, 2007)

Em 1997, Gianotti e Alessi observaram secreção apócrina nas células luminais em cinco exemplares de hidradenoma de células claras, e sugeriram uma origem nas células germinativas pluripotenciais presentes nos folículos. (Requena Luis, 1998)

A maioria dos investigadores considera a neoplasia como tendo origem écrina, entretanto, outros estudos apontam origem apócrina. Recentemente o hidradenoma tem sido classificado em dois grupos: os com diferenciação écrina (hidradenoma poróide) e os com diferenciação apócrina (hidradenoma de células claras). (Yaghoobi e Kheradmand, 2007) O hidradenoma de células claras é o subtipo mais freqüente, correspondendo a 95% de todos os casos. (Ozawa *et al.*, 2005)

Hidradenoma de células claras é tumor cutâneo benigno que pode se apresentar em qualquer lugar do corpo, principalmente cabeça, pescoço e tronco, porém é infreqüente nos membros, raramente acomete palmas e plantas (Requena Luis, 1998) e possui freqüência de 3% nos pés. (Will e Coldiron, 2000). Esses

tumores normalmente são solitários, localização dérmica e/ou subcutânea, de modo geral têm comportamento benigno, assintomático, apresentando-se como tumor nodular sólido e/ou cístico (Yaghoobi e Kheradmand, 2007). Afeta todas as raças, acomete todas as idades, porém mais freqüente entre a quarta e oitava décadas de vida, com pico de incidência na sexta década (Ravenscroft *et al.*, 2004; Yaghoobi e Kheradmand, 2007).

Yaghoobi e colaboradores. (2007) descreveram um caso de hidradenoma de células claras no ombro de menino de 14 anos. Ozawa e colaboradores. relataram caso em antebraço em menino de 5 anos. Sagi e colaboradores. no polegar de mulher de 66 anos, cotovelo em homem com idade de 22 anos (Sagi *et al.*, 2002). Em revisão de literatura foram encontrados 12 casos de hidradenoma na mama, e, em mais da metade, tinha localização no mamilo ou região subareolar. (Knoedler *et al.*, 2007)

Possui razão de 2 mulheres para 1 homem (Ravenscroft *et al.*, 2004). Abenzoza e Ackerman em 1990 em estudo de 219 hidradenomas apócrinos acharam uma razão de 1:1 (Requena Luis, 1998). A média do diâmetro foi de 0,5 e 3 cm, porém muitas variações podem ocorrer, podendo chegar até 12 cm. Possui crescimento lento, em vários anos, todavia crescimento rápido após trauma já foi relatado (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). Geralmente coberto por pele intacta, mas pode ter ulceração superficial (Ozawa *et al.*, 2005), coloração do eritematoso ao azulado, denso e papilonado. Drenagem cutânea e dor são encontradas em 16% dessas lesões. (Mullaney *et al.*, 2007). Existe dor a pressão em 20% dos casos e exsudação espontânea em 15%. (Ravenscroft *et al.*, 2004)

Sua variante sólida cística foi descrita por Winkelman and Wolf, e mostra grandes espaços císticos com ninhos de tumor sólido semelhante ao hidradenoma

de células claras.

Tratamento deve ser efetuado com ressecção cirúrgica ampla, pois a recidiva é freqüente (Tsurumaru *et al.*, 2004; Ozawa *et al.*, 2005; Mullaney *et al.*, 2007). Recorrência de 10% após tratamento cirúrgico. (Ozawa *et al.*, 2005)

Hidradenoma nodular maligno é um carcinoma raro de glândulas sudoríparas, correspondendo a 6% dos tumores malignos écrinos e possui vários sinônimos: acrospiroma maligno, acrospiroma de células claras maligno, mioepitelioma de células claras maligno, hidradenocarcinoma de células claras, hidradenocarcinomasólido-cístico, carcinoma écrino de células claras. (Tolland *et al.*, 2006) Tumores malignos das glândulas sudoríparas possuem incidência de 0,01 a 1% das neoplasias cutâneas. (Waxtein *et al.*, 1998; Tolland *et al.*, 2006)

Possui predileção pela face e extremidades (Nash *et al.*, 2007) porém outras partes do corpo podem ser acometidas, como membros, axilas, tronco e períneo (Tolland *et al.*, 2006). Por vezes se origina de hidradenomas de células claras pré existentes, mas na maioria o tumor nasce *de novo* (Ohta *et al.*, 2004). A maior incidência é dos 50 aos 70 anos e distribuição igual entre os sexos.

Tem comportamento agressivo, com recorrência local e metástases à distância ocorrendo em 50 a 60% dos pacientes respectivamente (Waxtein *et al.*, 1998; Harada *et al.*, 2003; Ohta *et al.*, 2004; Tolland *et al.*, 2006). Sobrevida de 5 anos após tratamento cirúrgico é menor que 30% (Tolland *et al.*, 2006).

O tumor tem mais de 50% de recorrência local (Waxtein *et al.*, 1998) mesmo com ressecção cirúrgica ampla. Metástases ocorrem em mais de 60% nos primeiros dois anos. (Waxtein *et al.*, 1998; Harada *et al.*, 2003)

Essa variante maligna é agressiva com metástase para linfonodos, ossos, pulmões, cutâneas (Harada *et al.*, 2003) e órgãos viscerais (Ohta *et al.*, 2004).

Apresenta-se clinicamente como tumor nodular firme, não específico, ulceração ocasional, eritematoso ao violáceo, espesso ou verrucoso. Crescimento lento por vários anos, seguida por fase de aumento rápido.

A diferenciação clínica do hidradenoma benigno e maligno pode ser difícil. O tamanho da lesão não pode ser levado em conta, pois o tumor pode ter vários centímetros.

O prognóstico com sobrevida de 5 anos é inferior a 30%. (Waxtein *et al.*, 1998; Tolland *et al.*, 2006)

O tratamento é feito por exérese primária total com margens de segurança, cirurgia micrográfica de Mohs, radioterapia, quimioterapia (para doença metastática residual), tamoxifeno (Tolland *et al.*, 2006), biópsia de linfonodo sentinela ainda é discutida, mas pode ser útil no estadiamento e escolha do melhor tratamento precoce. Pode haver recidiva (10%), principalmente se forem incompletamente excisados, e pela localização tumoral entre a derme e o subcutâneo. Pode se tornar localmente agressivo após recorrência, por isso a margem de ressecção deve ser ampla. (Ohta *et al.*, 2004)

3.3.2 Patologia do Hidradenoma de células claras

A histologia típica é de tumor multilobular que pode ou não ser encapsulado (Yaghoobi e Kheradmand, 2007), de origem ductal dérmica, porém algumas vezes se estendendo para o subcutâneo. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b; Harada *et al.*, 2003).

Existem dois padrões básicos de hidradenoma apócrino visto em microscópio convencional. O mais comum é o sólido, e o outro, sólido e cístico.

Esporadicamente o padrão é túbulo-cístico. (Requena Luis, 1998)

O componente cístico possui secreção de material homogêneo e eosinofílico. (Requena Luis, 1998)

Dentro das massas lobuladas podemos encontrar luzes tubulares de vários tamanhos (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). As luzes tubulares são revestidas por células canaliculares cubóides ou células secretórias colunares. Há contato com epiderme em um quarto dos casos. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b; Ravenscroft *et al.*, 2004)

A porção sólida da neoplasia consiste de grandes nódulos, alguns com configuração lobular. Esses nódulos tendem à confluência. (Requena Luis, 1998)

Quatro diferentes tipos morfológicos de células epiteliais compõem o hidradenoma de células claras: células claras ou pálidas, células poligonais, células mucinosas e células escamosas. A proporção desses tipos celulares varia a cada tumor, mas geralmente as células claras e as poligonais são as que predominam. As células mucinosas e escamosas podem estar ausentes ou presentes apenas em pequenos focos, geralmente ao redor das estruturas ductais. (Angulo *et al.*, 2007)

Histologicamente mostra grupamentos sólidos dérmicos formados por células claras e células epidermóides. As células claras possuem grande citoplasma e núcleo basofílico arredondado e pequeno. Possuem grandes quantidades de glicogênio, mas podem adicionalmente demonstrar material PAS-positivo, diástase-resistente, ao logo da periferia (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b). As células epidermóides possuem citoplasma eosinofílico e núcleo redondo a oval.

Na histopatologia da variante maligna, há aumento da atividade mitótica, invasão angiolinfática, extensão local para tecidos profundos e crescimento de modo difuso (Ohta *et al.*, 2004; Ravenscroft *et al.*, 2004; Ozawa *et al.*, 2005). Usualmente

não apresenta contigüidade com a epiderme, os grupamentos celulares são lobulados e, em conjugação há infiltração da derme adjacente. As células tumorais estão em agregados sólidos ou possuem diferenciação glandular. Algumas possuem citoplasma claro, outras eosinofílico, e outras ainda com aspecto basalóide. Observamos figuras de mitose e pleomorfismo nuclear. (Cuzzi-Maya e Piñero-Maceira, 2001)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL se faz com triquilemoma, do qual é diferenciado pela presença de grandes espaços císticos e luzes tubulares, enquanto que, no triquilemoma, as células tumorais estão dispostas em paliçada periférica. Os dois tumores podem apresentar células claras ricas em glicogênio e focos de ceratinização também podem ser encontrados, as técnicas do PAS e imunohistoquímica (anticorpo para CEA e EMA) podem ser úteis para diferenciação desses tumores com células claras (Cuzzi-Maya e Piñero-Maceira, 2001). Outros diagnósticos diferenciais seriam, o carcinoma renal metastático e melanoma maligno metastático, baseado em investigação histológica, tumor glômico, hidradenoma écrino, leiomioma, hemangioma, dermatofibrossarcoma, e tumor de glândula sudorípara (Ozawa *et al.*, 2005), lipoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, carcinoma sebáceo, e metástases de tumores cutâneos e metástases cutâneas. (pulmões, rins, etc.)(Waxtein *et al.*, 1998)

3.3.3 Histogênese do hidradenoma de células claras

Requena e colaboradores consideram diferenciação apócrina para o hidradenoma. Os autores argumentam essa origem devido as seguintes razões: as células claras podem ser encontradas nas neoplasias de natureza écrina, apócrina,

folicular e sebácea; estudos enzimáticos não são reproduzíveis ou confiáveis na diferenciação de origem écrina ou apócrina; estudos ultraestruturais não são fidedignos em detectar a origem tecidual ou sua diferenciação, devido aos achados variarem da porção da glândula e sua atividade; a secreção apócrina tem que ser bem definida para se diferenciar das glândulas écrinas; pequenas células presentes nas neoplasias apócrinas são diferentes das encontradas no poroma écrino; células poligonais presentes na neoplasia, também aparecem em outras neoplasias apócrinas, tais como tumores cutâneos apócrinos mistos; células mucinosas presentes são encontradas em outros tumores apócrinos; conexões entre estruturas tubulares e infundíbulo, sugerem natureza apócrina.

Hidradenoma de células claras é um tumor cutâneo benigno que se supõe ter origem nas glândulas sudoríparas écrinas (Ohnishi e Watanabe, 1997) e baseado em estudos imunohistoquímicos e microscopia eletrônica, se diferencia do ducto écrino dérmico (Ohnishi e Watanabe, 1997; Ravenscroft *et al.*, 2004). Alguns autores sugerem diferenciação apócrina, como Ângulo e colaboradores. (2007), Knoedler e colaboradores (2007) e Ozawa e colaboradores. (2005) pela evidência de secreção por decapitação nas estruturas tubulares. No momento sua histogênese ainda permanece controversa.

Hashimoto e colaboradores constataram a presença de altas concentrações de enzimas écrinas como fosforilase e enzimas respiratórias como desidrogenase succínica e difosfopiridina nucleotídeo diaforase através da coloração histoquímica enzimática. (Lever e Schaumburg-Lever, 1991b)

Através da microscopia eletrônica, verificou-se a presença de tonofilamentos nas células poliédricas e fusiformes, e grande quantidade de glicogênio nas células claras. Essas células assemelham-se as do poroma écrino, e conseqüentemente às

células que constituem as camadas externas do ducto écrino intra-epidérmico. (Hashimoto e Lever, 1969)

3.4 Imunohistoquímica

Essa técnica ganhou popularidade na década de 1970, e baseia-se na detecção de antígenos no tecido por meio da utilização de um anticorpo, chamado primário, relativamente específico, e de um sistema de enzima e substrato cromógeno que se deposita no local da reação antígeno-anticorpo, possibilitando sua visualização em cortes histológicos de amostras incluídas em parafina ou em cortes de tecidos congelados e cortados em criostato.

A imunohistoquímica é técnica essencialmente qualitativa, e seu objetivo fundamental é o encontro e a localização topográfica de antígenos nos tecidos. (Bogliolo, 2006)

3.4.1 P63

P63 foi recentemente identificado como membro da família do gen p53. Está localizado no cromossoma 3q27-29. (Edwards *et al.*, 2004; Barbieri e Pietenpol, 2006)

Estudos indicam que p63 tem papel importante na morfogênese epitelial, evidenciado pelo desenvolvimento anormal ou agenesia do epitélio escamoso, mamário, lacrimal, glândulas salivares e estruturas crânio-faciais em camundongos com deficiência de p63 (Ivan *et al.*, 2005). Em humanos, mutações no gen p63 estão envolvidas na patogênese de pelo menos 5 síndromes de herança autossômica

dominante, caracterizadas por combinações variadas de deformidades nos membros. (Edwards *et al.*, 2004; Barbieri e Pietenpol, 2006)

À nível celular, p63 é expresso no núcleo de vários epitélios estratificados normais, incluído pele, epitélio escamoso da cavidade oral, esôfago, cervix, ductos glandulares da mucosa esofageana e urotélio. (Edwards *et al.*, 2004)

P63 é expresso nas células basais e suprabasais da epiderme normal. Sua intensidade é gradualmente reduzida na direção das camadas superficiais. (Edwards *et al.*, 2004). As células das camadas espinhosa, granular e córnea são negativas para p63. (Ivan *et al.*, 2007)

Os autores Edwards e colaboradores, Ivan e colaboradores, Emanuel e colaboradores, evidenciaram padrão nuclear de marcação nas células mioepiteliais e basais do ducto écrino para o anticorpo p63. (Edwards *et al.*, 2004; Emanuel *et al.*, 2005; Ivan *et al.*, 2005)

Ivan *et al.* demonstraram marcação com p63, em padrão nuclear, nas células mioepiteliais e do ducto écrino; e em 11 de 13 carcinomas écrinos. (Ivan *et al.*, 2007)

Em outro estudo, Ivan *et al.* evidenciaram marcação nuclear positiva em células mioepiteliais dos ductos écrinos e nas células basais dos ductos glandulares écrinos. (Ivan *et al.*, 2005)

3.4.2 CD15 (Leu M1)

Anticorpo anti-LeuM1 é um anticorpo monoclonal que reconhece CD15. Ansai *et al.*, em estudo sobre esse anticorpo entre outros, para diferenciação apócrina e écrina em tumores cutâneos, concluíram que LeuM1 tem boa

especificidade para diferenciação apócrina em pele normal, e que possui maior sensibilidade em neoplasias cutâneas com diferenciação apócrina. (Ansai *et al.*, 1995)

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostras

As amostras foram obtidas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e contamos ainda com os Serviços de Anatomia Patológica dos Hospitais Pedro Ernesto, Instituto Nacional do Câncer, para revisão dos achados histopatológicos diagnósticos obtidos a partir dos arquivos dos Serviços de Anatomia Patológica desses hospitais.

Foram separadas as lâminas originais avaliadas para confirmação diagnóstica e alguns aspectos microscópicos foram especialmente considerados. No caso dos cilindromas, nódulos circunscritos localizados na derme. Esses nódulos são compostos por ninhos de células basalóides em disposição semelhante a quebra-cabeça. O hidradenoma de células claras pode ser lesão sólido-cística, com proporção variável de células com citoplasma claro e de citoplasma eosinofílico.

Além das lâminas, foram também recuperados os blocos de parafina, a partir dos quais, novos exames foram realizados.

Foram analisados seis casos de cilindroma e sete casos de hidradenoma nodular (células claras) obtidos através dessa investigação.

4.2 Técnica de imunohistoquímica

Os blocos parafinados, relativos aos casos em estudo, foram cortados em micrótomo de parafina e os cortes de 5 micra de espessura foram estendidos em

lâminas previamente lavadas em solução sulfocrômica, emulsionadas com adesivo a base de poli-L-lisina (Poly-L-Lysine, da marca Sigma, USA, cód. P8920) a 10% e colocadas em estufa a 60°C durante 12 horas para melhorar a aderência desses às lâminas.

Depois de identificadas por cada anticorpo, as lâminas voltaram à estufa a 60°C por 20 minutos e a seguir, foram colocadas em três banhos de xilol (5 minutos cada), e em três banhos de álcool em concentrações decrescentes de 95%, 70% e 50% (cinco minutos cada), conforme procedimento histotécnico usual, em temperatura ambiente. Conforme o anticorpo, a recuperação antigênica seguiu os procedimentos descritos nos seus respectivos prospectos dos fabricantes.

As lâminas do anticorpo CD15 (dil.: 1:50), marca DAKO cód.M0733, foram mergulhadas em tampão EDTA/TRIS com pH igual a 9.0 em banho-maria por 40 minutos. Foram retiradas do banho-maria e ficaram descansando por 20 minutos na bancada. Em seguida, a atividade da peroxidase endógena foi bloqueada através da imersão em peróxido de hidrogênio a 3% em metanol a 70% durante 20 minutos.

Após essa etapa, as lâminas foram lavadas em água destilada e colocadas em tampão PBS pH 7.4 com TWIN 20 marca Sigma cód. P7949 para diminuir o “background” em três banhos de 5 minutos cada. Em seguida os cortes foram ciclados com uma caneta hidrofóbica da marca DAKO cód. S2002 para evitar que a solução com o anticorpo diluído escorresse, e incubados por 20 minutos com bloqueador de proteínas inespecíficas da DAKO cód. X0909, para inibir as reações inespecíficas. Depois, foi somente escorrido o excesso e aplicado os anticorpos previamente diluídos em uma solução de PBS-TWIN20.

O sistema de detecção utilizado foi o ADVANCE HRP, que é um polímero utilizado na detecção de antígenos presentes em baixa concentração. Esse sistema

é livre de biotina.

A seguir foi adicionado o cromógeno diaminobenzidina (DAB) marca DAKO cód. K3466 por 30 segundos a 1 minuto em média. Em seguida as lâminas foram lavadas em água destilada e contracoradas em hematoxilina de Harris, azuladas em água corrente, desidratadas em álcool com concentrações crescentes de 50%, 70% e 90%, e P.A. depois quatro banhos de xilol, e finalmente montadas com goma de Damar da marca Proquímios para fixação das lamínulas e posterior observação ao microscópio óptico.

A reação positiva é detectada por um precipitado de tonalidade acastanhada. O anticorpo CD15 possui marcação citoplasmática e de membrana, enquanto que o anticorpo p63 apresenta marcação nuclear.

Cortes histológicos de 2 casos de siringoma foram utilizados como controle positivo para o anticorpo p63 e cortes histológicos de 2 casos de hidrocistoma apócrino foram utilizados como controle positivo para o anticorpo CD15. Cada um desses tumores reagiu com ambos os anticorpos a fim de obtermos também reações controle-negativo.

5 RESULTADOS

Os cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina mostraram nos seis casos de cilindroma tumor composto por numerosas ilhas de células epiteliais, que variavam em tamanho e forma, separadas por uma bainha hialina (Figura 2). As ilhas são constituídas por dois tipos de células: as células com núcleo pequeno e hipercromático, localizadas predominantemente na periferia das ilhas, com disposição em paliçada; e células com núcleo grande, mais claro, presentes no centro das ilhas. Luzes tubulares foram ocasionalmente vistas. (Figura 3)

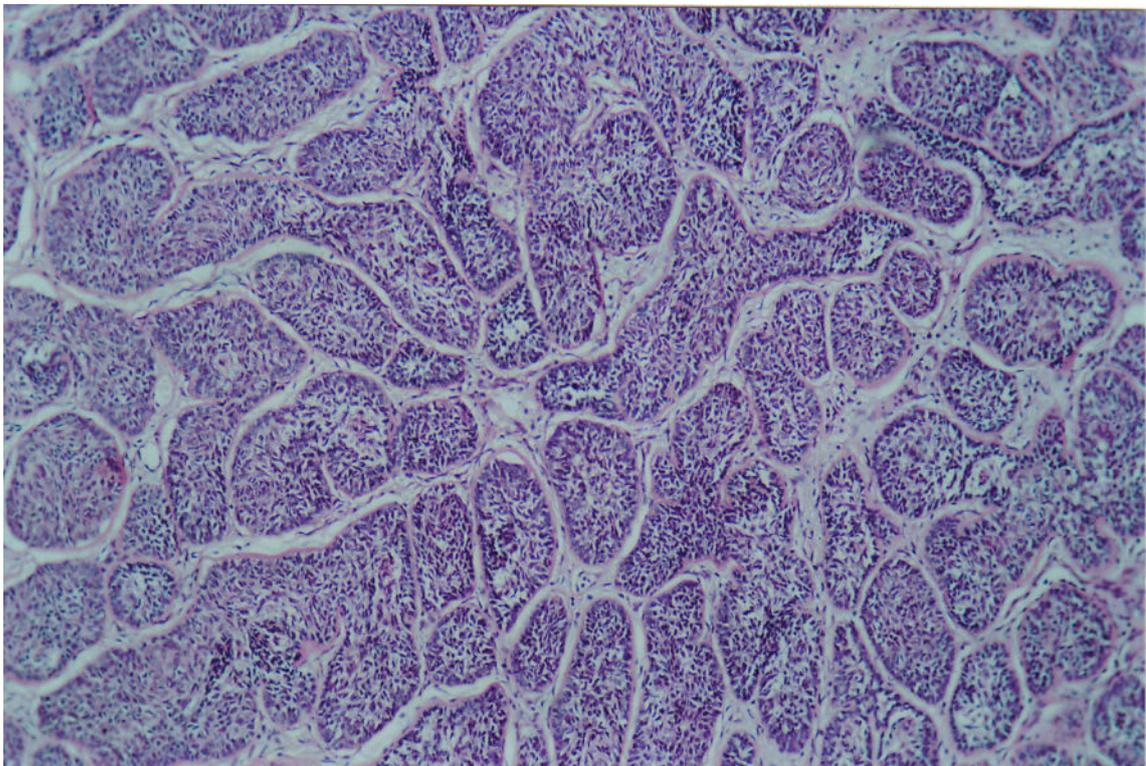


Figura 2 Cilindroma: grupamentos tumorais justapostos compostos por células com relativamente escasso citoplasma (HE, obj x10)

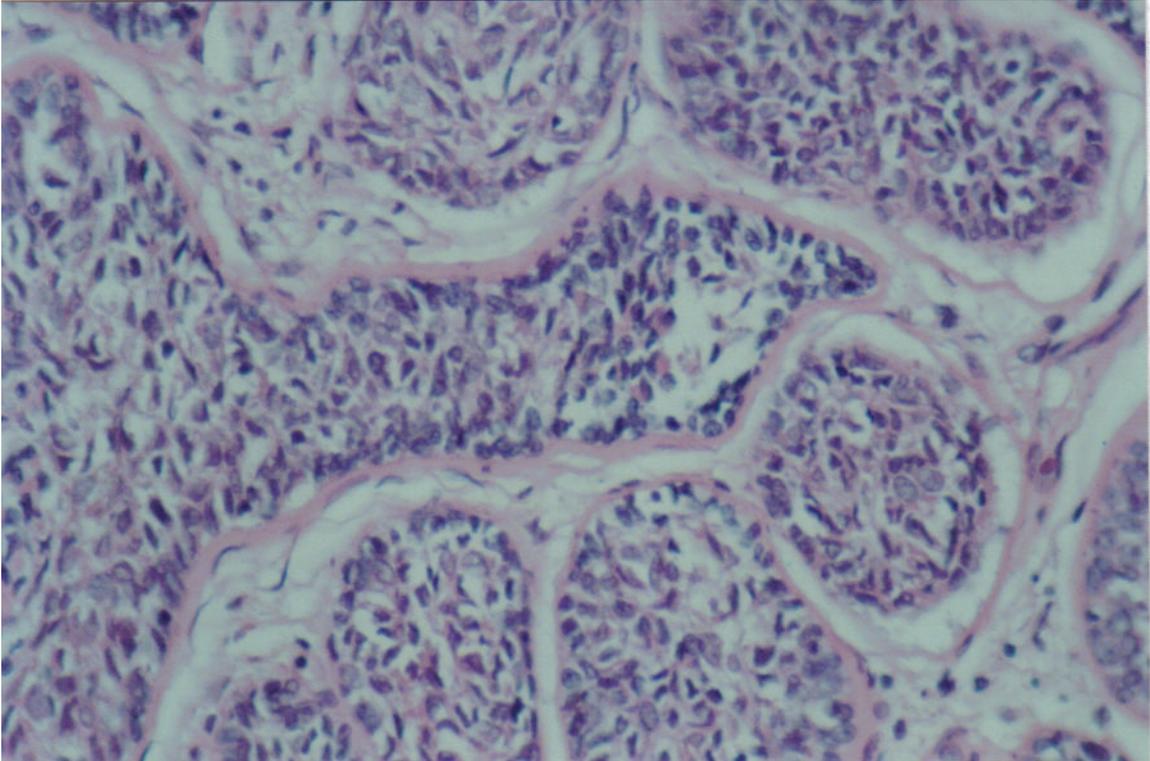


Figura 3 Cilindroma. Detalhe da foto 1, evidenciando a bainha hialina, eosinofílica, que circunda os grupamentos tumorais. (HE, obj x40)

Nesses 6 casos, obtivemos reação negativa para o anticorpo CD15 (Figura 4), enquanto que a reação foi positiva em todos os casos para o anticorpo p63 (Figura 5). A positividade foi notada em padrão nuclear, comprometendo a maior parte das células tumorais em cada caso. (Figura 6)

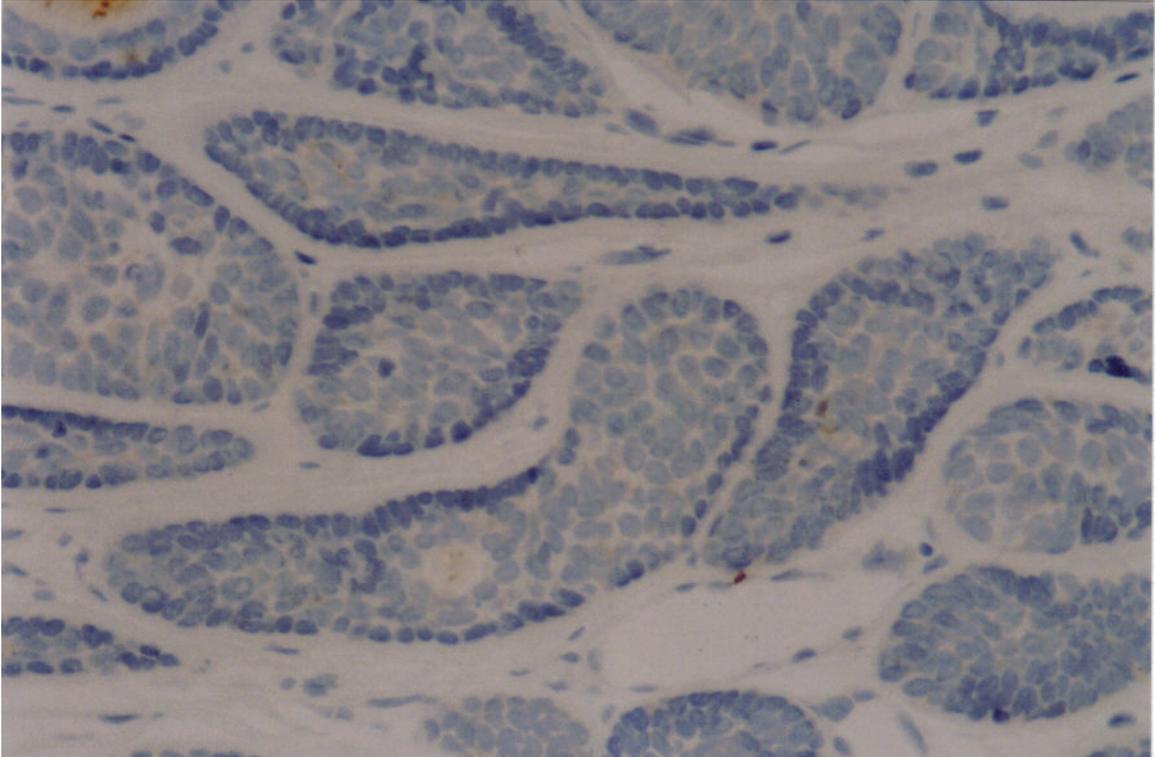


Figura 4 Cilindroma. Reação negativa para o anticorpo CD15. (IPX, obj. x 40)

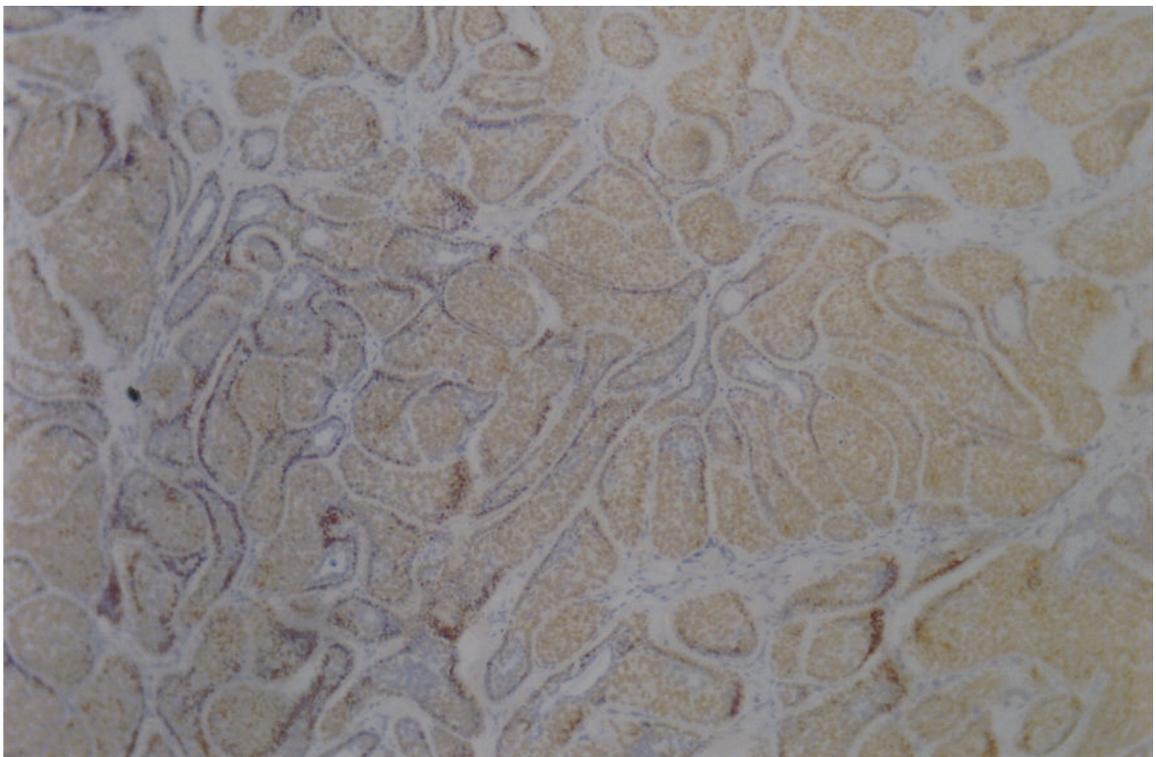


Figura 5 Cilindroma. Reação positiva para o anticorpo p63 na maior parte das células tumorais. (IPx, obj. x10)

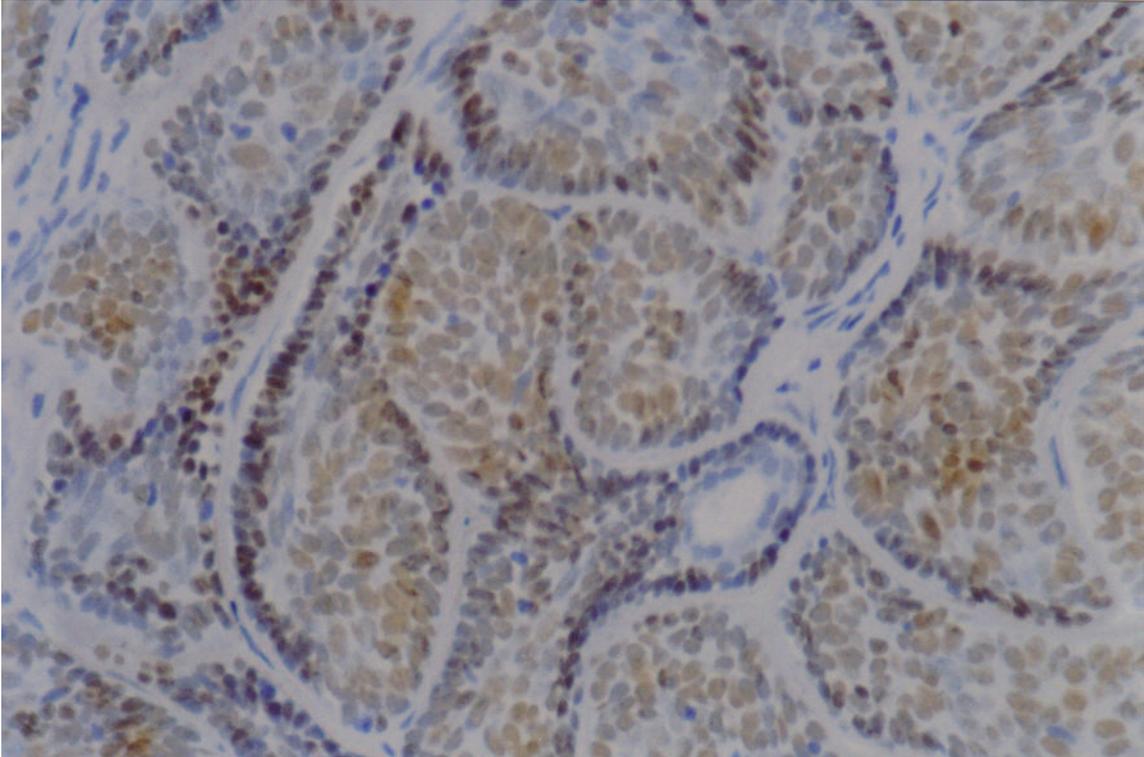


Figura 6 Cilindroma. Reação positiva para o anticorpo p63 em padrão nuclear na maior parte das células tumorais. (IPx., obj.x40)

Em 5 dos 7 casos de hidradenoma nodular estudados, nos cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina, a presença de células claras foi facilmente observada, comprometendo entre 20 e 50% aproximadamente das células tumorais (Figura 7 e 8). Em dois casos, o tumor era predominantemente composto por células com citoplasma eosinofílico e foram observadas apenas raras células com citoplasma claro. Nesses 2 casos, a lesão era predominantemente cística. (Figura 9)

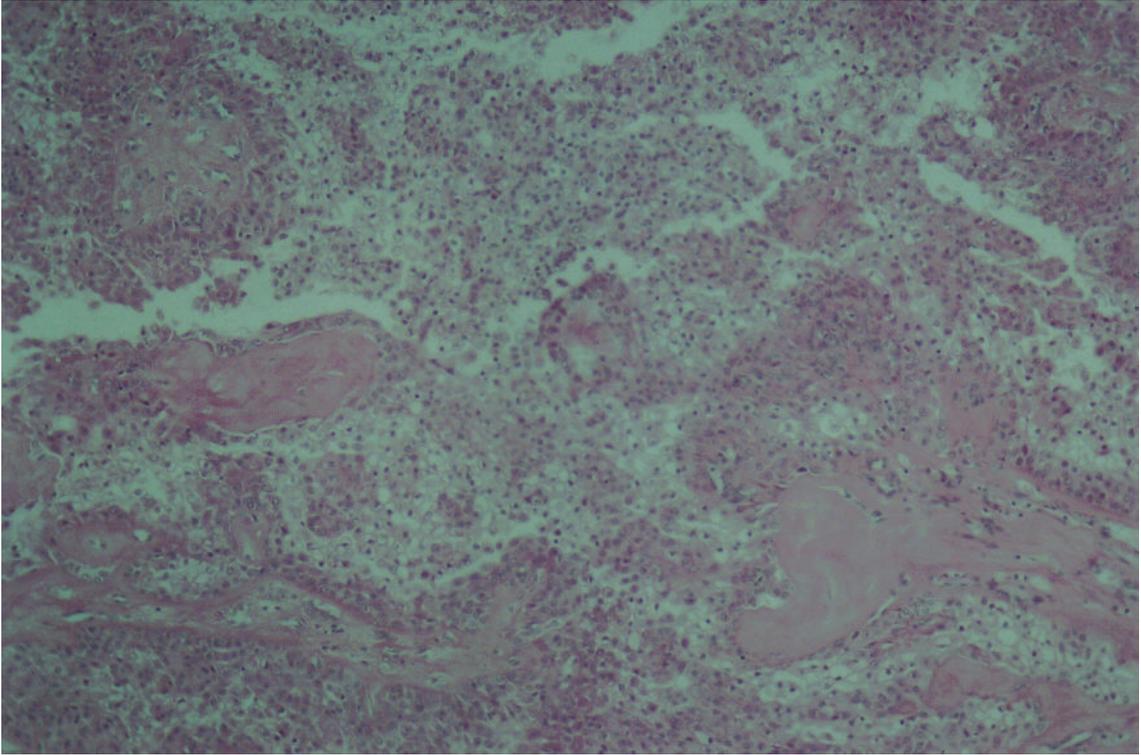


Figura 7 Hidradenoma de células claras. Notar células claras, células não claras, e o típico estroma hialino (HE, obj. x10)

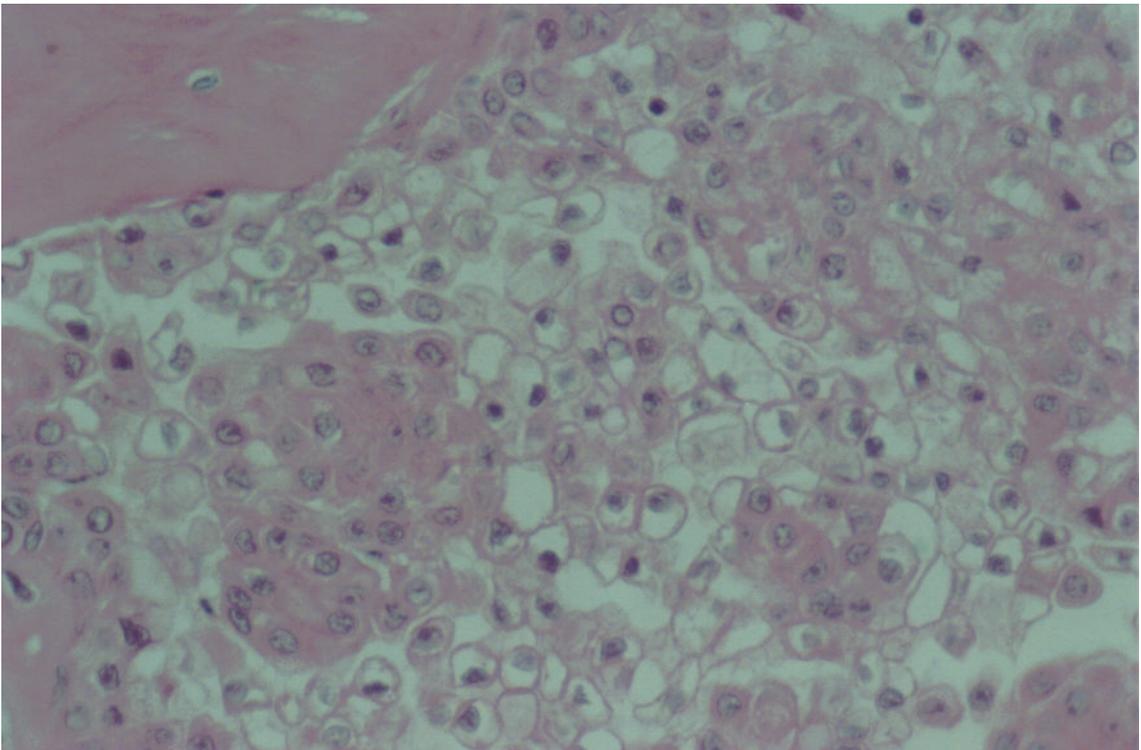


Figura 8 Detalhe da foto anterior evidenciando células claras e não claras (HE, obj. x40)

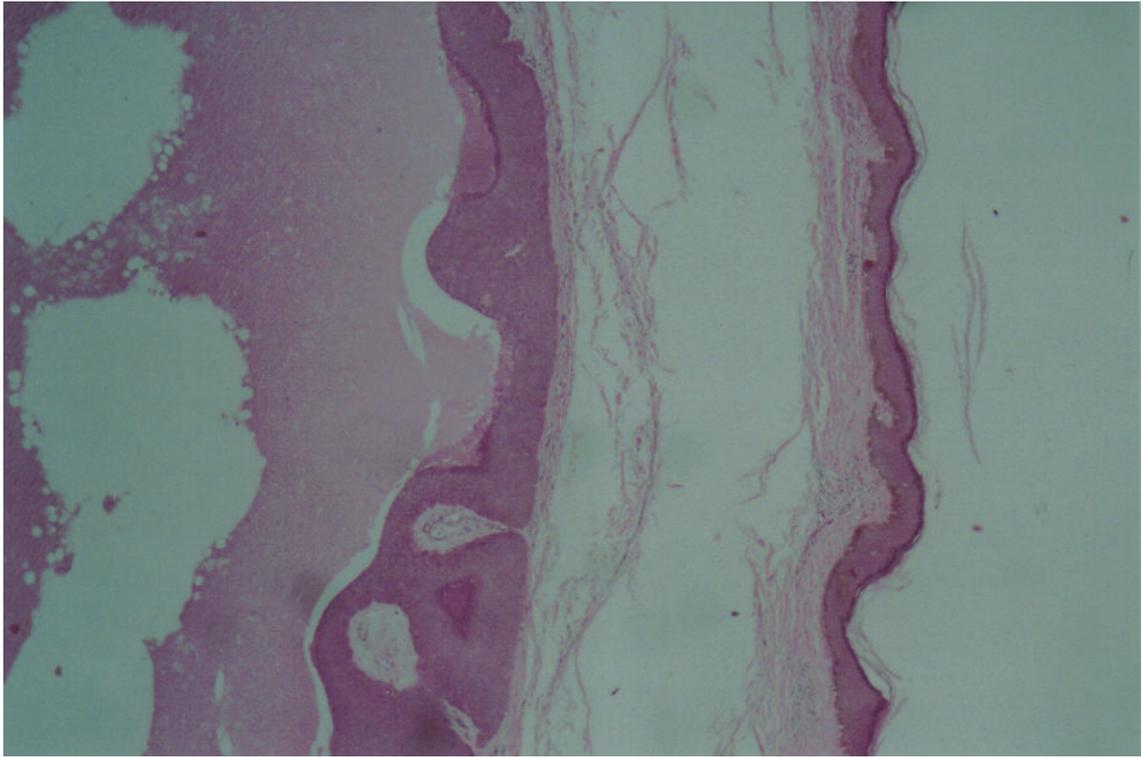


Figura 9 Hidradenoma de células claras. Lesão predominantemente cística. (HE, obj. x4)

A reação com o anticorpo CD15 para esse grupo foi negativa em 1 caso e positiva nos demais, especialmente evidenciada em células com sugestivo aspecto de citoplasma claro. Esta reação positiva nas células de citoplasma aparentemente claro comprometeu uma menor proporção das células com citoplasma claro, componentes do tumor, conforme observado na coloração pelo HE (Figura 10). Assim por exemplo, em 1 dos casos (caso 4), a coloração pelo HE evidenciou 50% de células claras, e o CD15 foi positivo em menos de 10% da massa tumoral.

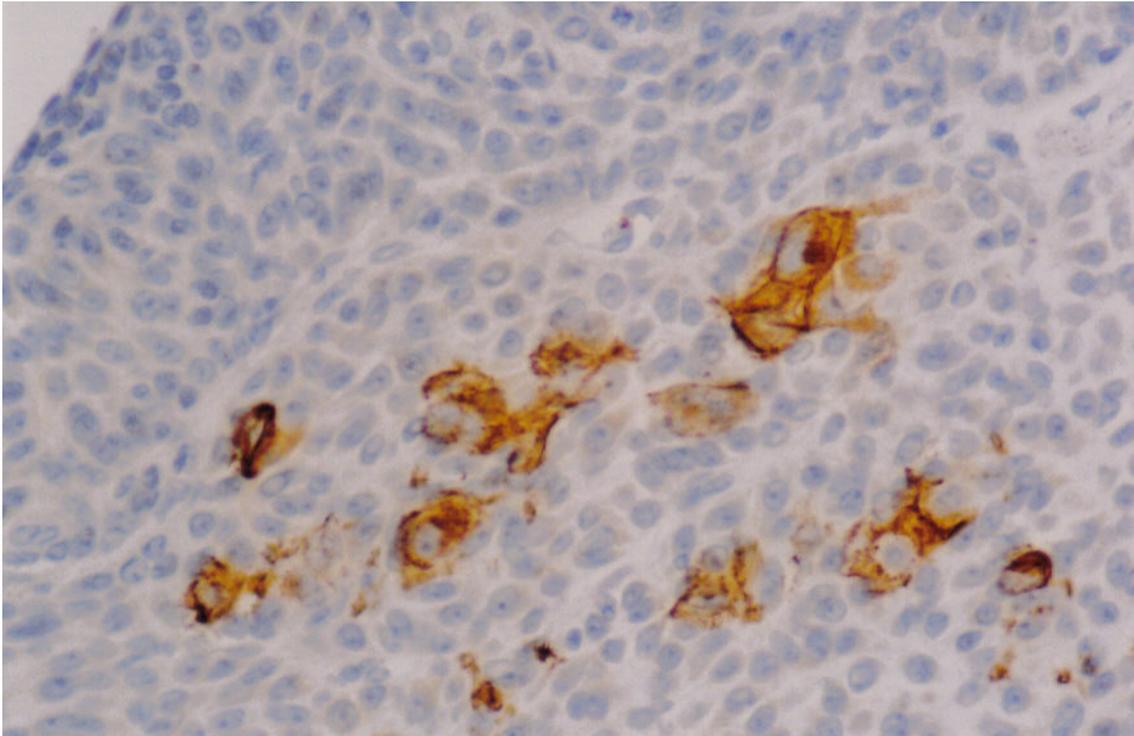


Figura 10 Hidradenoma de células claras. Positividade para o anticorpo CD15, padrão granular no citoplasma com acentuação de membrana, envolvendo células poligonais, com amplo citoplasma. (IPx, obj. x10)

Nos dois casos de hidradenoma nodular onde a população de células claras era exígua e onde o tumor era predominantemente cístico, reação positiva para o anticorpo CD15 foi notada em algumas poucas células de revestimento do espaço cístico (Figura 11). Nova avaliação dos cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina revelou a presença de células de citoplasma claro nesta mesma localização (Figura 12).

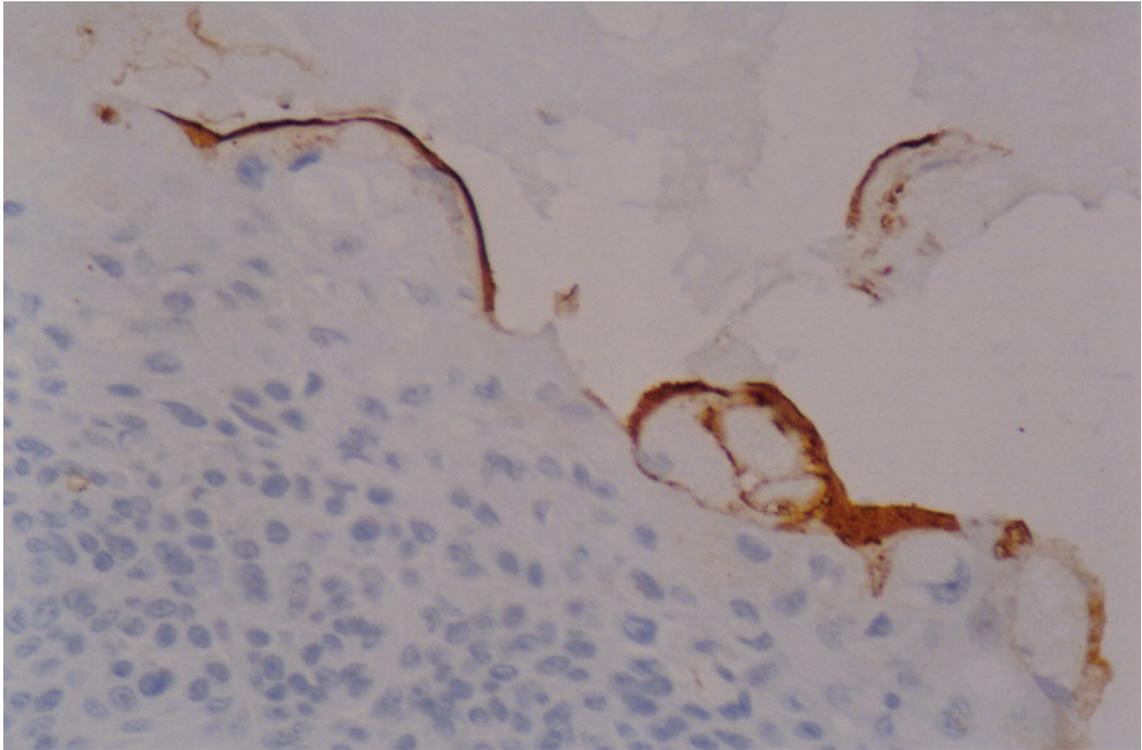


Figura 11 Hidradenoma de células claras. Reação positiva para o anticorpo CD15 em células de sugestivo citoplasma claro no revestimento luminal do espaço cístico tumoral. (IPx, obj. x40)

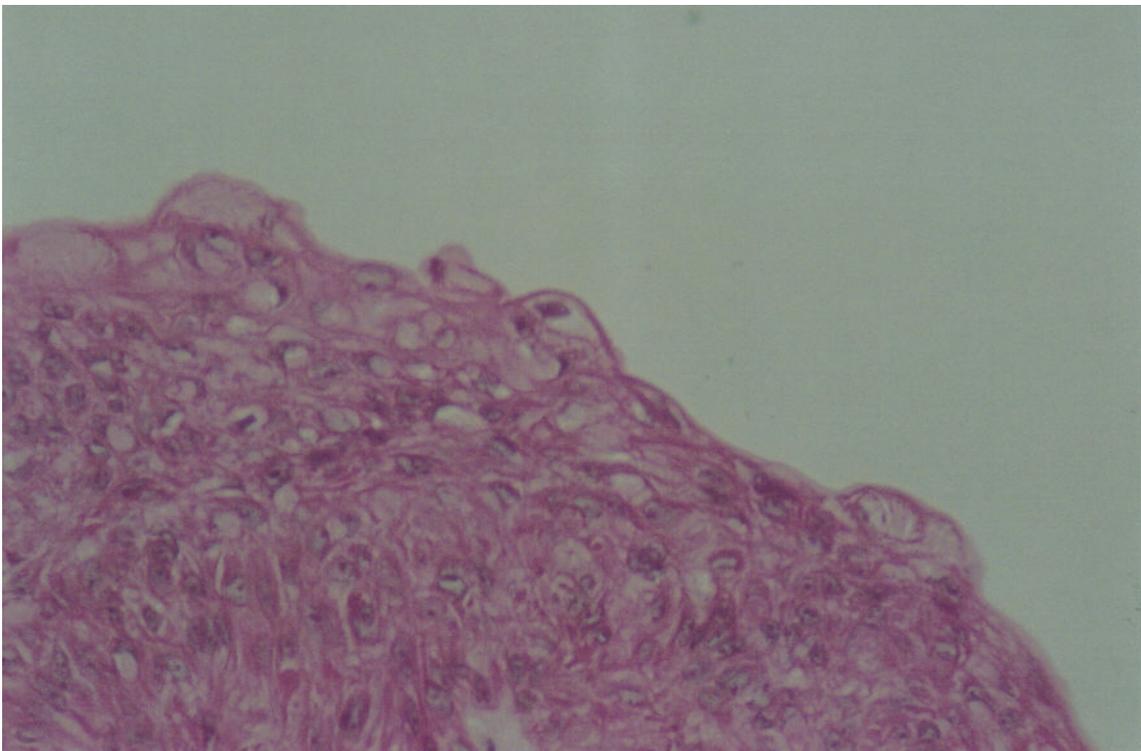


Figura 12 Hidradenoma de células claras. Epitélio de revestimento do espaço cístico tumoral com células de citoplasma claro na borda luminal. (HE, obj. x40)

A positividade observada nesse anticorpo mostrava-se em padrão finamente granular, com acentuação em membrana (Figura 10), e em padrão citoplasmático. (Figura 13)

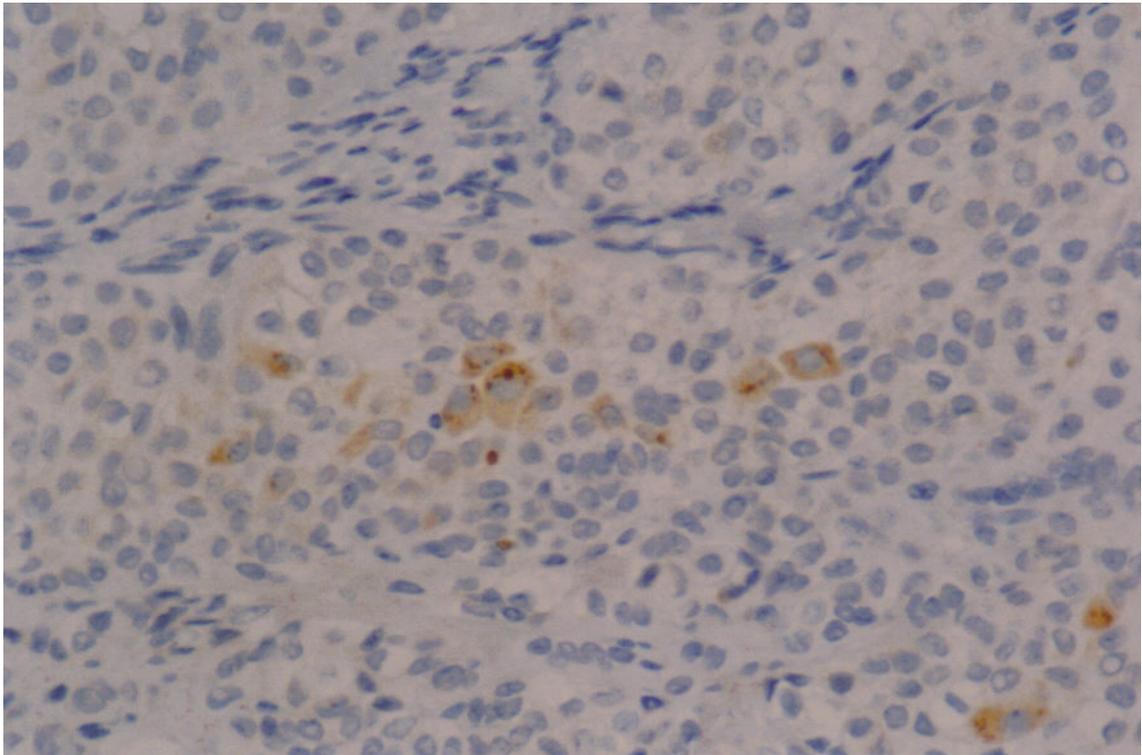


Figura 13 Hidradenoma Nodular. Positividade para o anticorpo CD15 em padrão citoplasmático. Notar células de citoplasma negativas adjacentes. (IPx, obj.x40)

Ainda, neste grupo de tumores, a positividade para o anticorpo p63 foi notada em todos os casos comprometendo a maior parte das células tumorais, em padrão nuclear (Figura 14), com exceção de 1 caso, onde a positividade foi notada em cerca 20% das células proliferantes.

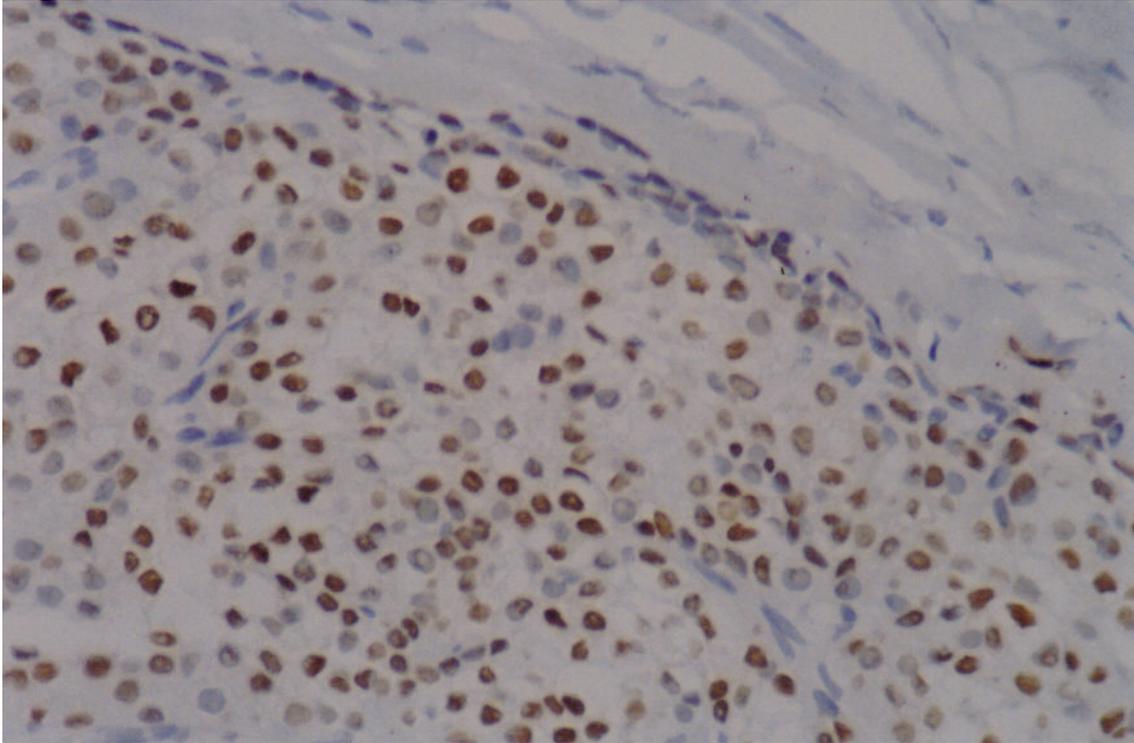


Figura 14 Hidradenoma Nodular. Reação positiva em padrão nuclear para o anticorpo p63 na maior parte das células tumorais (IPx, obj.x40)

Os cortes histológicos de siringoma (controle positivo écrino) que reagiram com o anticorpo p63 evidenciaram reação positiva nas células tumorais, em padrão nuclear (Figura 15). O uso do anticorpo CD15 resultou reação negativa nesta lesão. Os cortes histológicos de hidrocistoma apócrino (controle positivo apócrino) que reagiram com o anticorpo CD15 evidenciaram reação positiva nas células tumorais, em padrão granular citoplasmático, com acentuação de membrana (Figuras 16 e 17). Ainda nesta situação, observamos positividade citoplasmática linear em células achatadas (cuboidais baixas), de revestimento luminal (Figura 18). O uso do anticorpo p63 resultou reação negativa nesta lesão.

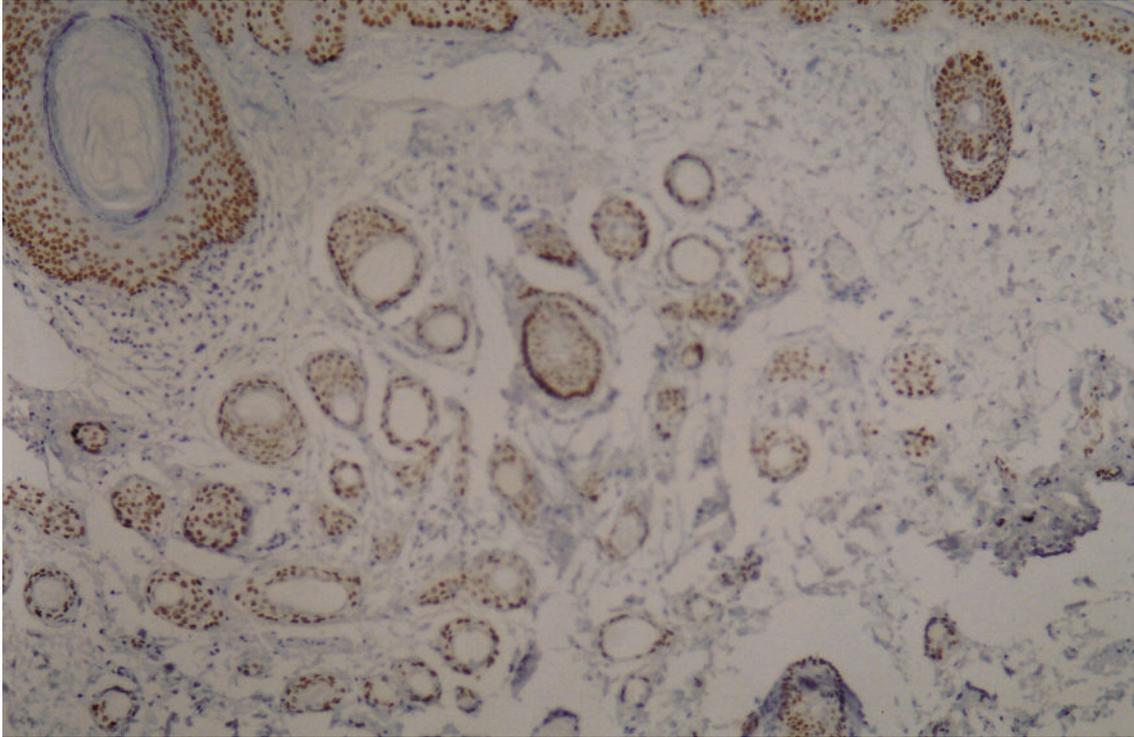


Figura 15 Siringoma. Corte histológico de siringoma com reação positiva para o anticorpo p63, em padrão nuclear - controle positivo.(IPx, obj. x10)

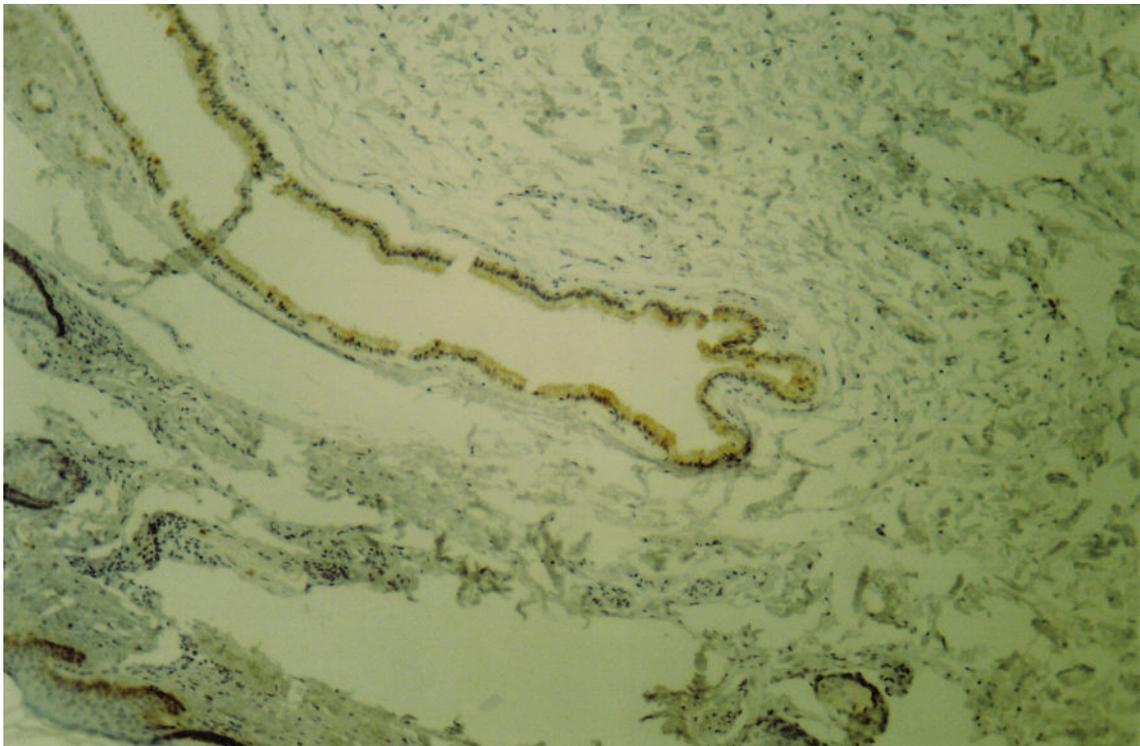


Figura 16 Hidrocistoma apócrino. Reação positiva para o anticorpo CD15 em padrão citoplasmático granular. (IPx, obj. x10)

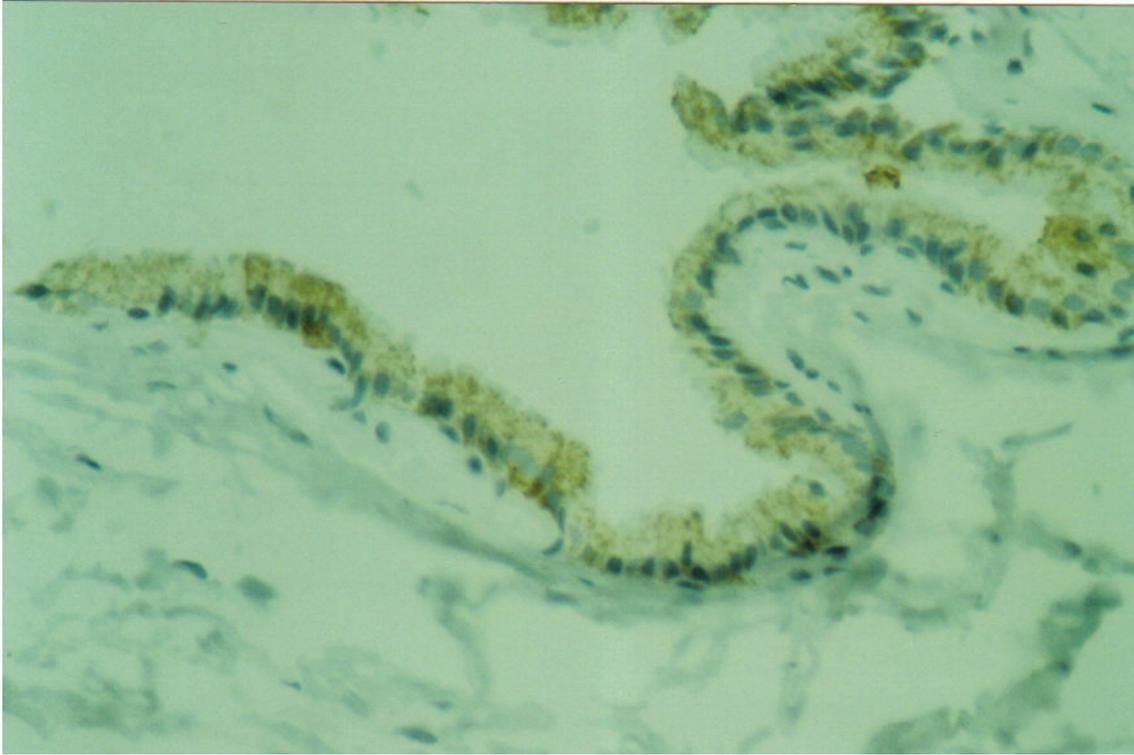


Figura 17 Detalhe da foto anterior. (IPx, obj. x40)

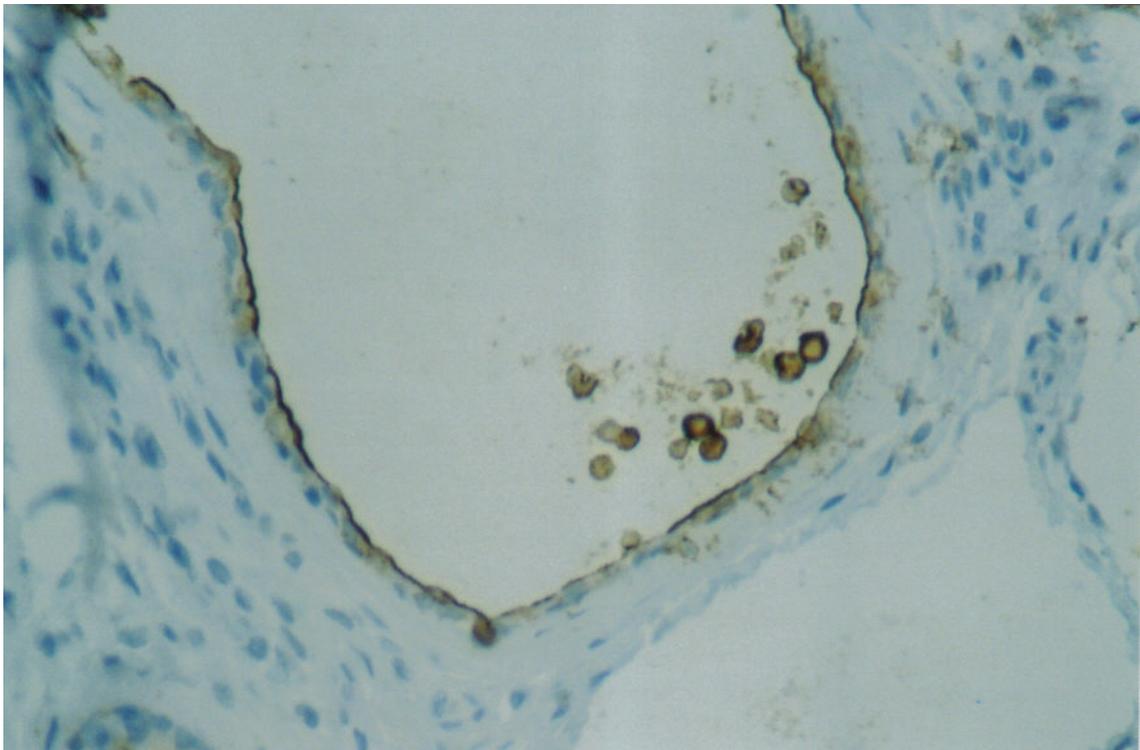


Figura 18 Hidrocistoma apócrino. Reação positiva para o anticorpo CD15 em padrão granular com acentuação de membrana em produto de secreção glandular, e nas células de revestimento luminal do tumor. (IPx, obj. x10)

O detalhamento das marcações está nos quadros 1 e 2.

	CD15	P63
Caso 1	-	+
Caso2	-	+
Caso 3	-	+
Caso 4	-	+
Caso 5	-	+
Caso 6	-	+

Quadro 1 Cilindroma – marcação imunohistoquímica pelo CD15 e p63

	HE	CD15	P63
Caso 1	30% céls. claras	Céls. Claras > 30%	+ padrão nuclear
Caso 2	50% céls. claras	-	+ 70%
Caso 3	40% céls. claras	+ focal	+ 50%
Caso 4	>50% céls. claras	<10%, citoplasmático e focal de membrana	+ 50% padrão nuclear
Caso 5	Poucas céls claras na borda (cística)	Linearidade de membrana circundando área cística (>metade)	< 50%
Caso 6	Poucas céls claras na borda (cística)	Linearidade de membrana circundando área cística (focal)	+ 50%
Caso 7	50% céls. claras	Focal, citoplasmático e focal de membrana. 20% corada = HE	+ 80%

Quadro 2 Hidradenoma de células claras – marcação imunohistoquímica pelo CD15 e p63, e comparação do percentual de células claras presentes ao HE.

6 DISCUSSÃO

Alguns adenomas cutâneos tem a histogênese controversa.

Glândulas écrina e apócrina mostram antigenicidade distinta e a expressão antigênica de suas células descendentes, é muitas vezes, conservada na neoplasia gerada, sendo então a imunohistoquímica um bom método para classificação dos tumores de glândulas sudoríparas (Tellechea *et al.*, 1995a).

Alguns marcadores têm sido usados para diferenciação apócrina como GCDFP-15 (Wong *et al.*, 1996; Tornos *et al.*, 2005), Lysozima (Ansai *et al.*, 1995), TAG-72 (Wako *et al.*, 2003). Para diferenciação écrina, PRP (Fadare *et al.*, 2006), CEA (Wang *et al.*, 2004). Inicialmente no nosso estudo, tínhamos optado por usar o PRP como marcador para glândulas écrinas, porém nossos resultados foram insatisfatórios (dado não demonstrado).

Segundo Bumgardner, a associação de cilindromas e tricoepiteliomas em um mesmo paciente, ou combinados em uma única lesão, sugere uma célula de origem comum. A coexistência desses dois tumores sugere ter o cilindroma uma origem apócrina. Entretanto, a ocorrência de espiradenomas écrinos em pacientes com síndrome de Brooke-Spiegler e sua coexistência com cilindromas, no chamado espiradenocilindroma, coloca em questão a origem écrina do cilindroma.

Meybehm e Fisher, em análises histoquímicas, sugerem que cilindromas e espiradenomas possam ter origem em ambas as glândulas écrina e apócrina, originando-se de célula tronco multipotencial, semelhante à associada com os tricoepiteliomas, fortalecendo a teoria da unidade foliculosebáceo apócrina, o que explicaria a associação dos três tipos tumorais. (Bumgardner *et al.*, 2005)

Há relato de um caso de cilindroma maligno do canal auditivo externo (Mashkevich *et al.*, 2006) e, nessa topografia, não se encontram glândulas écrinas. As glândulas ceruminosas presentes no canal auditivo externo, na embriologia se desenvolvem em associação com o crescimento do folículo piloso e representam uma glândula sudorípara apócrina modificada.

Requena e colaboradores relataram associação do cilindroma com alguns tumores benignos de parótida, e consideram seus achados histopatológicos similares aos dos cilindromas, sugerindo uma relação entre eles e origem apócrina para os cilindromas.

Estudos imunohistoquímicos revelaram que a diferenciação nos cilindromas inclui elementos glandulares apócrinos e écrinos. Sugere fortemente a possibilidade de um progenitor comum capaz de diferenciação écrina ou apócrina.

No presente estudo, os seis casos de cilindroma foram positivos para o anticorpo p63 e negativos para o anticorpo CD15. Estes achados favorecem a histogênese écrina para este grupo de tumores.

No caso das neoplasias de hidradenoma nodular (células claras), também existem muitas controvérsias sobre sua histogênese. Ohnishi e colaboradores., em estudo sobre histogênese desse tumor, observou diferenciação écrina, e supõem que poroma écrino e hidradenomas estão no mesmo espectro, cuja principal diferença seria a presença de células claras, e o grau de diferenciação nas células dos ductos écrinos. (Ohnishi e Watanabe, 1997; Weedon, 2002). Outros como, Ângulo e colaboradores. (2007) e Knoedler e colaboradores. (2007), falam a favor de diferenciação apócrina, pela presença de secreção por decapitação.

Segundo Requena e colaboradores o hidradenoma apresenta diferenciação apócrina pelas seguintes razões: as células claras podem ser encontradas nas

neoplasias de natureza écrina, apócrina, folicular e sebácea; estudos enzimáticos não são reproduzíveis ou confiáveis na diferenciação de origem écrina ou apócrina; estudos ultraestruturais não são fidedignos em detectar a origem tecidual ou sua diferenciação, devido aos achados variarem da porção da glândula e sua atividade; a secreção apócrina tem que ser bem definida para se diferenciar das glândulas écrinas; pequenas células presentes nas neoplasias apócrinas são diferentes das encontradas no poroma écrino; células poligonais presentes na neoplasia, também aparecem em outras neoplasias apócrinas, tais como tumores cutâneos apócrinos mistos; células mucinosas presentes são encontradas em outros tumores apócrinos; conexões entre estruturas tubulares e infundíbulo, sugerem natureza apócrina.

O hidradenoma tem sido classificado em 2 grupos: 1 com diferenciação écrina (hidradenoma poróide), e outro com diferenciação apócrina. (Weedon, 2002; Yaghoobi e Kheradmand, 2007)

Nos casos de hidradenoma nodular (células claras) analisados, o p63 foi positivo em todas as amostras, e em 6 dos 7 casos, foi positivo em pelo menos 50% das células tumorais, para cada caso. Por outro lado, células CD15 positivas foram vistas de modo bastante focal. Estes elementos positivamente corados foram interpretados como correspondendo a uma menor proporção de células com citoplasma claro. Em 2 dos casos, as células positivamente coradas delimitavam o espaço luminal do tumor. Salientamos o estreito paralelo morfológico entre os padrões e positividade encontrado para o CD15 nestes tumores, e aqueles observados no grupo controle hidrocistoma apócrino. Esta proximidade corrobora a indicação deste marcador como sinalizador de diferenciação apócrina e corrobora também a idéia de alguns autores (Faulhaber *et al.*, 2000; Ozawa *et al.*, 2005; Angulo *et al.*, 2007; Knoedler *et al.*, 2007) de que a presença de células de

citoplasma claro, no hidradenoma de células claras seria indicativa de diferenciação apócrina. Por outro lado, se estas sinalizações tivessem ocorrido desta maneira, nossos resultados mostrariam que o Hidradenoma de células claras, com ou sem células claras teriam fenótipo apócrino, ao contrário demonstrou-se ter fenótipo écrino, senão exclusivo, predominante.

As células claras do hidradenoma de células claras foram coradas no HE quando presentes, e em menor proporção de marcação, quando usado o anticorpo CD15, como evidenciamos nos casos 1, 3, 4 e 7.

No caso 2, tínhamos no HE aproximadamente 50% das células tumorais claras, e no CD15, não evidenciamos nenhuma marcação.

Embora alguns autores clássicos considerem natureza apócrina para os hidradenomas, levando unicamente em conta os aspectos morfológicos, evidenciamos nesse estudo marcação imunohistoquímica predominantemente écrina. A presença de células claras coradas pela hematoxilina-eosina não se correlacionou com as células claras coradas pelo CD15, nem com a diferenciação apócrina. Isso sugere que o critério morfológico deva ser associado aos estudos imunohistoquímicos, na tentativa de elucidação da origem desses tumores.

7 CONCLUSÃO

A marcação positiva para o anticorpo p63, em padrão nuclear, observada em todos os casos de cilindroma e a ausência de reação positiva para o anticorpo CD15 neste grupo de tumores fala a favor de uma histogênese ecrina para tais lesões.

A marcação positiva para o anticorpo p63, em padrão nuclear, observada em 6 dos 7 casos de hidradenoma nodular (células claras), e a reação positiva focal para o anticorpo CD15 neste grupo de tumores indica uma origem predominantemente ecrina com diferenciação apócrina focal.

A presença do citoplasma claro nas células tumorais do hidradenoma de células claras se correlaciona com diferenciação apócrina, ainda que focal.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

No presente estudo, contamos com um número pequeno de amostras. Julgamos que seria necessária uma casuística maior para uma melhor avaliação. Outro aspecto, seria avaliar outros anticorpos marcadores de diferenciação écrina e apócrina, para se comparar o resultado, assim como realizar um experimento com um número maior de neoplasias glandulares anexiais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angulo J, Jaqueti G, Kutzner H, Requena L. Squamous cell apocrine hidradenoma. *J Cutan Pathol* 2007; 34(10):801-3.
- Ansai S, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S. An immunohistochemical study of lysozyme, CD-15 (Leu M1), and gross cystic disease fluid protein-15 in various skin tumors. Assessment of the specificity and sensitivity of markers of apocrine differentiation. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(3):249-55.
- Azulay L, Bonalumi A, Azulay DR, Leal F. Atlas de Dermatologia. 1st ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Barbieri CE, Pietenpol JA. p63 and epithelial biology. *Exp Cell Res* 2006; 312(6):695-706.
- Beer GM, Baumuller S, Zech N, Wyss P, Strasser D, Varga Z, Seifert B, Hafner J, Mihic-Probst D. Immunohistochemical differentiation and localization analysis of sweat glands in the adult human axilla. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(6):2043-9.
- Bogliolo L. Patologia. 7ed ed: Guanabara Koogan; 2006.
- Bumgardner AC, Hsu S, Nunez-Gussman JK, Schwartz MR. Trichoepitheliomas and eccrine spiradenomas with spiradenoma/cylindroma overlap. *Int J Dermatol* 2005; 44(5):415-7.
- Cotton DW, Braye SG. Dermal cylindromas originate from the eccrine sweat gland. *Br J Dermatol* 1984; 111(1):53-61.
- Cuzzi-Maya T, Piñero-Maceira J. Tumores de anexos cutaneos e endometriose. In: Cuzzi-Maya T, Piñero-Maceira J, editors. *Dermatopatologia - Bases para o diagnostico morfologico*. 1st ed. Sao Paulo: Roca; 2001. p. 157-61.
- Durani BK, Kurzen H, Jaeckel A, Kuner N, Naehher H, Hartschuh W. Malignant transformation of multiple dermal cylindromas. *Br J Dermatol* 2001; 145(4):653-6.
- Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. Assessment of p63 expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and basal cell and canalicular adenomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(5):613-9.

- Emanuel P, Wang B, Wu M, Burstein DE. p63 Immunohistochemistry in the distinction of adenoid cystic carcinoma from basaloid squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18(5):645-50.
- Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, Snyder R, Stephen Mitchell J, Tot T, Wang SA, Ghofrani M, Eusebi V, Martel M, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(11):1445-53.
- Faulhaber D, Worle B, Trautner B, Sander CA. Clear cell hidradenoma in a young girl. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4):693-5.
- Harada T, Muraoka M, Ishii M, Wakasa K. Malignant clear-cell hidradenoma associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia on the forehead. *Ann Plast Surg* 2003; 50(4):443-4.
- Hashimoto K, Lever WF. Histogenesis of skin appendage tumors. *Arch Dermatol* 1969; 100(3):356-69.
- Ivan D, Hafeez Diwan A, Prieto VG. Expression of p63 in primary cutaneous adnexal neoplasms and adenocarcinoma metastatic to the skin. *Mod Pathol* 2005; 18(1):137-42.
- Ivan D, Nash JW, Prieto VG, Calonje E, Lyle S, Diwan AH, Lazar AJ. Use of p63 expression in distinguishing primary and metastatic cutaneous adnexal neoplasms from metastatic adenocarcinoma to skin. *J Cutan Pathol* 2007; 34(6):474-80.
- Kazakov DV, Soukup R, Mukensnabl P, Boudova L, Michal M. Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous, and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(1):27-33.
- Khurshid A, Yaqoob N, Devan HA, Pervez S. 'Nuclear grooves' in nodular hidradenoma: frequency and significance of an unrecognized histopathological feature. *J Cutan Pathol* 2007; 34(11):871-5.
- Knoedler D, Susnik B, Gonyo MB, Osipov V. Giant apocrine hidradenoma of the breast. *Breast J* 2007; 13(1):91-3.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Embriologia da pele, Histologia da pele. In: Lever WF, Schaumburg-Lever G, editors. *Histopatologia da Pele*. 7ed ed. São Paulo: Manole; 1991a. p. 3-38.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Tumores dos Apêndices Epidérmicos. In: Lever FW, Schaumburg-Lever G, editors. *Histopatologia da Pele*. 7ed. ed. São Paulo:

Manole; 1991b. p. 545-580.

Ly H, Black MM, Robson A. Case of the Brooke-Spiegler syndrome. *Australas J Dermatol* 2004; 45(4):220-2.

Maldjian C, Adam R, Bonakdarpour A, Robinson TM, Shienbaum AJ. MRI appearance of clear cell hidradenoma. *Skeletal Radiol* 1999; 28(2):104-6.

Martins C, Bartolo E. Brooke-Spiegler syndrome: treatment of cylindromas with CO2 laser. *Dermatol Surg* 2000; 26(9):877-80; discussion 881.

Mashkevich G, Undavia S, Iacob C, Arigo J, Linstrom C. Malignant cylindroma of the external auditory canal. *Otol Neurotol* 2006; 27(1):97-101.

Misago N, Ohkawa T, Narisawa Y. An unusual apocrine carcinoma on the forehead. *Am J Dermatopathol* 2007; 29(4):404-7.

Moore KL PT. *Embriologia Clínica*. 5ed ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.

Mullaney PJ, Becker E, Graham B, Ghazarian D, Riddell RH, Salonen DC. Benign hidradenoma: magnetic resonance and ultrasound features of two cases. *Skeletal Radiol* 2007; 36(12):1185-90.

Nash JW, Barrett TL, Kies M, Ross MI, Sneige N, Diwan AH, Lazar AJ. Metastatic hidradenocarcinoma with demonstration of Her-2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization: potential treatment implications. *J Cutan Pathol* 2007; 34(1):49-54.

Nonaka D, Rosai J, Spagnolo D, Fiaccavento S, Bisceglia M. Cylindroma of the breast of skin adnexal type: a study of 4 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(8):1070-5.

Ohnishi T, Watanabe S. Histogenesis of clear cell hidradenoma: immunohistochemical study of keratin expression. *J Cutan Pathol* 1997; 24(1):30-6.

Ohta M, Hiramoto M, Fujii M, Togo T. Nodular hidradenocarcinoma on the scalp of a young woman: case report and review of literature. *Dermatol Surg* 2004; 30(9):1265-8.

Ozawa T, Fujiwara M, Nose K, Muraoka M. Clear-cell hidradenoma of the forearm in a young boy. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(5):450-2.

Puig L, Nadal C, Fernandez-Figueras MT, Alegre M, de Moragas JM. Brooke-Spiegler syndrome variant: segregation of tumor types with mixed differentiation

in two generations. *Am J Dermatopathol* 1998; 20(1):56-60.

Ravenscroft J, Leach I, Varma S. Adjacent dermal nodules on the nose--case. *Arch Dermatol* 2004; 140(5):609-14.

Requena Luis KH, Ackerman Bernard. *Neoplasms with Apocrine Differentiation*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Retamar RA, Stengel F, Saadi ME, Kien MC, Della Giovana P, Cabrera H, Chouela EN. Brooke-Spiegler syndrome - report of four families: treatment with CO2 laser. *Int J Dermatol* 2007; 46(6):583-6.

Sagi A, Silberstein E, Zirkin HJ. Cystic clear cell hidradenoma of the thumb: case report of a rare hand tumor. *Ann Plast Surg* 2002; 48(3):337-8.

Tellechea O, Reis JP, Ilheu O, Baptista AP. Dermal cylindroma. An immunohistochemical study of thirteen cases. *Am J Dermatopathol* 1995a; 17(3):260-5.

Tellechea O, Reis JP, Marques C, Baptista AP. Tubular apocrine adenoma with eccrine and apocrine immunophenotypes or papillary tubular adenoma? *Am J Dermatopathol* 1995b; 17(5):499-505.

Terzioglu A, Bingul F, Aslan G, Toy GG. Cylindroma of the leg. *Ann Plast Surg* 2002; 48(2):221-2.

Tolland JP, Brenn T, Guldbakke KK, Schanbacher CF. Mohs micrographic surgery, sentinel lymph node mapping, and estrogen receptor analysis for the treatment of malignant nodular hidradenoma. *Dermatol Surg* 2006; 32(10):1294-301.

Tornos C, Soslow R, Chen S, Akram M, Hummer AJ, Abu-Rustum N, Norton L, Tan LK. Expression of WT1, CA 125, and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(11):1482-9.

Tosun Z, Hosnuter M, Senturk S, Avunduk MC, Savaci N. Cylindroma of the foot. *Ann Plast Surg* 2002; 48(2):220-1.

Tsurumaru D, Torii Y, Kajiwara T, Shimoda Y, Yoshikane K, Irie K, Kudou S. MRI of clear cell hidradenoma. *Radiat Med* 2004; 22(6):426-8.

Uede K, Yamamoto Y, Furukawa F. Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma, and syringoma. *J Dermatol* 2004; 31(1):32-8.

Wako M, Nishimaki K, Kawamura N, Harima N, Kubota T, Yoneda K, Manabe M,

Ansai S. Mucinous carcinoma of the skin with apocrine-type differentiation: immunohistochemical studies. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(1):66-70.

Wang KH, Chu JS, Lin YH, Hu CH, Lee WR. Milium-like syringoma: a case study on histogenesis. *J Cutan Pathol* 2004; 31(4):336-40.

Waxtein L, Vega E, Cortes R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Malignant nodular hidradenoma. *Int J Dermatol* 1998; 37(3):225-8.

Weedon D. Tumors of cutaneous appendages. In: Weedon D, editor. *Skin Pathology*. 2ed ed: London: Elsevier Science Limited; 2002.

Will R, Coldiron B. Recurrent clear cell hidradenoma of the foot. *Dermatol Surg* 2000; 26(7):685-6.

Wong TY, Suster S, Cheek RF, Mihm MC, Jr. Benign cutaneous adnexal tumors with combined folliculosebaceous, apocrine, and eccrine differentiation. Clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(2):124-36.

Yaghoobi R, Kheradmand P. Clear cell hidradenoma in a young boy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(5):358-9.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)