



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“Clasificación de los linfomas cutáneos de acuerdo a sus características inmunofenotípicas de los casos diagnosticados en los Servicios de Patología y Dermatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE en el periodo comprendido del 2006 al 2017”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. GLORIA PALAFOX VIGIL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DERMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS
DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN

NO. DE REGISTRO
427.2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS
DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA ÁVILA FEMATT
JEFA DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFA DE INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO
EN DERMATOLOGÍA

DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN
JEFE DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DEL SERVICIO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA
ASESOR DE TESIS

COLABORADORES DE LA TESIS

Investigadores asociados

Dra. Esther Guadalupe Guevara Sanginés
Profesora titular del Curso de Dermatología

Dra. María Teresa Barrón Tapia
Profesora adjunta del Curso de Dermatología

Dra. Lorena Guadalupe Estrada Aguilar
Jefa del Servicio de Dermatología

AGRADECIMIENTOS

“Con constancia y tenacidad se obtiene lo que se desea; la palabra imposible no tiene significado”

-Napoleón Bonaparte.

A mis padres **Jesús Palafox López** y **Ma. Gregoria Vigil Pérez** por todo el apoyo incondicional y cariño que me han brindado durante toda mi carrera, por permitirme despegar las alas a pesar del costo, sabiendo siempre que los resultados valdrán la pena.

A mi hermano **José Adalberto de Hoyos Vigil** por estar siempre conmigo.

A todos mis compañeros de especialidad, con los cuales crecí y de los cuales aprendí mucho, en especial a **Juan Luis y Alessandra** por estos 3 años de buena convivencia y sincera amistad.

A todos mis profesores por creer y confiar en mi, por la gran oportunidad de permitirme estar y aprender lo mejor de cada uno de ellos en especial a Dra. **Esther Guadalupe Guevara Sanginés, Lorena Estrada Aguilar** y **Teresa Barrón Tapia**.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	12
6. HIPÓTESIS	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
8. RESULTADOS	17
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
10. DISCUSIÓN	26
11. CONCLUSIÓN	28
12. ANEXOS	29
13. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos son proliferaciones clonales principalmente de linfocitos T, B y células NK. Constituyen el segundo grupo en frecuencia de todos los linfomas extraganglionares con una incidencia anual de 1 en 100,000 habitantes en Estados Unidos¹. Es de nuestro interés conocer su incidencia anual en nuestra unidad hospitalaria, así como los marcadores inmunohistoquímicos utilizados para realizar su correcto diagnóstico y clasificación, ya que de ello depende en parte la elección del tratamiento y el pronóstico.

2. MARCO TEÓRICO

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas malignas derivadas de linfocitos T, B o células NK. Se dividen en primarios, los que inician en la piel; y secundarios, si afectan la piel después de iniciar en otro órgano².

Los linfomas cutáneos pueden originarse de linfocitos T maduros en el 65%, linfocitos B maduros en el 25%³ o de células NK en menos del 20% de los casos⁴.

La piel es el segundo órgano afectado después del tracto gastrointestinal en el linfoma de Hodgkin².

En México, hasta la fecha no existen datos estadísticos de la epidemiología certera de estas neoplasias, a las cuales se les considera poco frecuentes, sin embargo, ocupan el cuarto lugar de neoplasias malignas que afectan piel⁵.

A nivel mundial, la incidencia del linfoma cutáneo de células T se estima en 0.7-0.8 casos por 100,000 habitantes por año, y del linfoma cutáneo de células B aproximadamente 0.3 por cada 100,000 habitantes por año^{1,3}.

A lo largo de la historia han surgido muchas clasificaciones e incluso, inicialmente los linfomas cutáneos se incluían dentro de los linfomas ganglionares; la dificultad de dicha clasificación es lo que explica se encuentre tan poca literatura de reportes de casos o estudio de los mismos.

La última clasificación, publicada por Swerdlow⁶ y colaboradores de acuerdo al último consenso de la Organización Mundial de la Salud en el 2016 los divide de acuerdo a su origen clonal en:

- a) Neoplasias de células B maduras.
- b) Neoplasias de células T y NK maduras.
- c) Linfoma de Hodgkin.
- d) Enfermedades linfoproliferativas en post-transplantados.
- e) Neoplasias de células dendríticas e histiocíticas.

Cada una de ellas con sus respectivas variantes⁶.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico inicial es confirmado por un dermatólogo en conjunto con un patólogo; el estudio histopatológico de la biopsia de piel es la base para el diagnóstico de los linfomas cutáneos primarios; los cuales en ocasiones también es posible determinar mediante una muestra de nódulo linfático o de otro órgano involucrado.

Para identificar la estirpe, la inmunohistoquímica es de gran utilidad³. La variabilidad en el espectro histopatológico e inmunofenotípico depende de cada subtipo de estirpe afectada.

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T

En la mayoría de los pacientes con linfoma cutáneo de células T, las características histológicas son sutiles, por lo que la diferenciación de estas enfermedades con otros trastornos inflamatorios benignos es difícil^{7,8}.

Los linfomas cutáneos de células T se caracterizan histopatológicamente por la presencia de linfocitos con halo, exocitosis, epidermotropismo, microabscesos de Pautrier, linfocitos grandes y de aspecto cerebriforme en la epidermis y linfocitos alineados en la capa basal. Es posible observar hiperplasia epidérmica psoriasiforme. Se puede observar infiltrado linfocítico en dermis que se extiende hacia la epidermis con espongiosis mínima⁹.

Presentan un inmunofenotipo positivo para CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. En etapas avanzadas se expresa CD30+; se han descrito 31 variantes de micosis fungoides; las más comunes son la foliculotrópica y la reticulosis pagetoide³.

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

En cuanto a los linfomas cutáneos de estirpe B, su diagnóstico y diferenciación respecto a otras enfermedades que asemejan procesos linfoproliferativos cutáneos de células B (pseudolinfomas B o hiperplasias linfoides reactivas) puede resultar difícil si nos basamos únicamente en los hallazgos histopatológicos; sin embargo, cada linfoma cutáneo de estirpe B presenta unos hallazgos morfológicos característicos, que valorados en combinación con los criterios inmunofenotípicos y genotípicos suelen permitir establecer el diagnóstico definitivo¹⁰.

La clasificación del linfoma cutáneo primario de células B se introdujo para designar un subtipo específico de linfoma con características clínicopatológicas, inmunohistoquímicas y evolutivas específicas; éste se define principalmente por las características morfológicas de sus células, los centroblastos e inmunoblastos, que se observan como células grandes y circulares, independientemente de la topografía de la lesión y de la expresión de Bcl-2¹¹.

En la clasificación de la OMS del 2005¹², el linfoma cutáneo de células B grandes tipo pierna se definen como una proliferación de células grandes circulares positivas para Bcl-2; sin embargo, el papel de la expresión de dicho marcador sigue sin estar totalmente claro en la clasificación¹³.

Los marcadores que nos permite identificar la clonalidad de la estirpe T son CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, los de la estirpe B son CD19, CD20 y los marcadores de células NK son CD16 y CD56.

En caso de duda, es posible ampliar en panel inmunofenotípico dependiendo de la sospecha diagnóstica y los principales diagnósticos diferenciales¹⁴.

Existen actualmente varios marcadores de procesos linfoproliferativos de células B y T que nos ayudan a clasificar su estirpe; los anticuerpos más comunmente utilizados son:

El CD45 o antígeno común leucocitario es una glicoproteína transmembrana que se expresa en neoplasias como linfomas de Hodgkin y no Hodgkin; presenta 2 isoformas principales: CD45RO

y CD45RA; ésta última expresada en linfocitos T nativos circulantes; la isoforma CD45RO es la de menor peso molecular y se expresa en linfocitos T circulantes tras su activación y está relacionada con células T de memoria¹⁵.

El CD20 se expresa hasta en un 98% de los linfomas de células B y de la leucemia linfocítica crónica; en el 50% de las leucemias B agudas linfoblásticas y en el 10% de los linfomas plasmoblásticos, mielomas y plasmocitomas¹⁶.

Los factores específicos de transcripción de células B; Bcl6 y CD10, expresados en su superficie, pueden utilizarse también como marcadores diagnósticos de linfomas de estirpe B¹⁷.

El Bcl-6 es un protooncogén que codifica una proteína que se expresa en las células B implicado en los linfomas de células grandes tipo B; se encuentra negativo en el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal y positivo en el linfoma cutáneo de células B centrofolicular¹⁸.

El Bcl-2 es una proteína inhibidora de la apoptosis; el protooncogén Bcl-2 no se expresa en los linfocitos B normales activados; un intenso marcaje de este marcador en un linfoma B folicular indica que se trata de un linfoma de origen ganglionar que se extendió a piel, y por tanto, indica un peor pronóstico¹⁹.

La expresión de Bcl-1/Ciclina D1 es relativamente sensible en el 70% de los casos de linfomas B de células del manto.

El CD38 y el CD 138 son marcadores que se expresan en células plasmáticas normales, además del 60% al 100% de los mielomas múltiples y los linfomas plasmocitoblásticos, pero en menos del 5% de otros linfomas de células grandes con diferenciación plasmocitoide¹⁷.

El CD10 es una glicoproteína que se expresa en la superficie celular de múltiples tejidos; en los tejidos linfoides no neoplásicos se expresa en las células de los centros foliculares (folículos secundarios), por lo que resulta positivo en los linfomas centro foliculares, en algunos linfomas de células grandes y algunos linfomas del manto y negativo en el linfoma B de la zona marginal¹⁸.

La inmunohistoquímica para cadenas ligeras kappa y lambda es útil para demostrar la monoclonalidad de las proliferaciones de linfocitos B y de células plasmáticas; la expresión de ambas cadenas en un infiltrado linfoide habitualmente indica un proceso reactivo¹⁹.

Los marcadores de linfocitos T incluyen entre los más frecuentes a CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8.

El CD4 se expresa en la mayoría de los linfomas periféricos, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma T CD4 de células medianas, linfoma T HTLV1 y la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides.

La ausencia de CD2, CD5 o CD7 indica malignidad y apoya a la presencia de linfoma periférico de células T²⁰.

El CD8 es un marcador de células T citotóxicas y de algunas células Natural Killer (NK) que se expresa en las células afectadas por el linfoma T paniculítico, linfoma epidermotropo de células T CD8 y en algunos linfomas de células T **Y-5**.

El CD43 dirigido a la sialoforina marca células T que se expresa en la leucemia mieloide aguda, linfomas T y en algunos linfomas B de la zona marginal¹⁷.

El CD56 es una molécula de adhesión que se expresa en las células NK e identifica al linfoma de células T/NK de tipo nasal extranodal, neoplasias de células dendríticas plasmocitoides y linfomas T agresivos.

La granzima es marcador de linfocitos T citotóxicos.

La expresión de CD30 se observa en las células T y B activadas y en el linfoma anaplásico de células grandes, papulosis linfomatoide y micosis fungoide en la fase de transformación a linfoma de células grandes y la enfermedad de Hodgkin²¹.

En cuanto a las neoplasias de diferenciación mieloide es importante destacar al anticuerpo anti-CD68 que detecta una glicoproteína localizada en los lisosomas, positivo para células de diferenciación variable, incluyendo células de estirpe mieloide, monocítica e histiocítica²².

Los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación incluyen principalmente a Ki67, el cual es el marcador más utilizado para el estudio de la proliferación de todas las neoplasias²³.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la frecuencia y clasificación de los linfomas cutáneos de acuerdo a sus características histopatológicas e inmunohistoquímicas en nuestro hospital.

4. JUSTIFICACIÓN

Es de nuestro interés conocer las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas y la clasificación de los linfomas cutáneos de nuestra población derechohabiente para la planeación de recursos de la atención integral y predicción del comportamiento de los linfomas en nuestra unidad.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia y clasificación de los linfomas cutáneos de acuerdo a sus características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los casos diagnosticados en conjunto en los Servicios de Patología y Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE en los años comprendidos entre el 2006 y 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las variables demográficas de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo.
- Clasificar los linfomas cutáneos de acuerdo a su fenotipo inmunohistoquímico.
- Identificar la frecuencia por año de casos diagnosticados en nuestro servicio.
- Describir la proporción de linfomas cutáneos con respecto a todos los linfomas diagnosticados por histopatología e inmunohistoquímica de nuestra unidad.
- Comparar si nuestros hallazgos son equiparables con los de otros servicios nacionales e internacionales.
- Identificar los marcadores que fueron utilizados con mayor frecuencia.
- Identificar que marcadores fueron de mayor utilidad para el diagnóstico histopatológico de linfoma.

6. HIPÓTESIS

La proporción de linfomas cutáneos con respecto a los linfomas es igual que la reportada en otros hospitales de nuestro país o a nivel internacional.

HIPÓTESIS ALTERNA O NULA

La proporción de linfomas cutáneos con respecto a los linfomas no es igual que la reportada en otros hospitales de nuestro país o a nivel internacional

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró un estudio observacional, retrolectivo, descriptivo, longitudinal para determinar las características y la clasificación histopatológica e inmunohistoquímica de los linfomas cutáneos de la base de datos de linfomas diagnosticados mediante histopatología e inmunohistoquímica en nuestra unidad. Se revisó la base de datos de todos los casos de biopsias que requirieron estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico y clasificación de tumores en el Servicio de Patología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE desde Enero de 2006 a Julio de 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Biopsias de piel que fueron procesadas por inmunohistoquímica para diagnóstico estudiadas en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el Servicio de Patología durante el periodo comprendido entre Enero de 2006 a Julio de 2017 que cuenten con los siguientes datos:
 - Folio con el que se procesó.
 - Edad en años del paciente.
 - Género del paciente.
 - Diagnóstico clínico
 - Diagnóstico histopatológico.
 - Marcadores de inmunohistoquímica realizados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Biopsias que tengan estudio de inmunohistoquímica de otra región anatómica no correspondiente a la piel.
2. Biopsias de piel sin estudio de inmunohistoquímica.
3. Folios con datos incompletos.

Se anotaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) la edad, el género, el diagnóstico clínico, el marcador de inmunohistoquímica realizado y el año del estudio histopatológico y se clasificaron de acuerdo al consenso de la OMS publicado en 2016 por Swerdlow.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad en años cumplidos al momento de la toma de biopsia	Años	Cuantitativa discreta
Género	El anotado en la base de datos por reporte de requisición de estudio histopatológico	0: Femenino 1: Masculino	Cualitativa nominal
Diagnóstico clínico	El anotado en la base de datos por reporte de requisición de estudio histopatológico según la clínica que observó el dermatólogo quien realizó la biopsia	0: Linfoma cutáneo 1: Tumor en piel 2: Papulosis linfomatoide 3: Parapsoriasis 4: Micosis fungoide 5: Metástasis cutánea 6: Carcinoma espinocelular 7: Carcinoma basocelular	Cualitativa nominal
Marcador de inmunohistoquímica realizado	Inmunotinción que se realizó para demostrar la variedad de antígenos presentes en la células o los tejidos evidenciándolos con anticuerpos marcados específicos	0: CD3 1: CD20 2: CD30 3: CD45 4: Bcl-2 5: Bcl-6 6: Ciclina D1 7: κ (kappa) 8: λ (lambda) 9: CD10	Cualitativa nominal

		10: DES (desmina) 11: HMB-45 12: PANK (panqueratinas) 13: CD43 14: S100 15: CD15 16: EMA 17: LMP 18: CD56 19: CD5 20: CD68 21: Ki67 22: PAX 23: GRANZ (granzima) 24: CD4 25: CD8 26: CD138 27: ALK1 28: MPX (mieloperoxidasa) 29: CD117 30: AQT	
Año de estudio histopatológico	Forma de medida de tiempo por año natural que inicia en Enero y termina en Diciembre y abarca 365 días	0: 2006 1: 2007 2: 2008 3: 2009 4: 2010	Cuantitativa discreta

		5: 2011	
		6: 2012	
		7: 2013	
		8: 2014	
		9: 2015	
		10: 2016	
		11: 2017	

Se reportaron los datos encontrados en tablas, histogramas y gráficas de pastel.

8. RESULTADOS

Se encontraron 299 biopsias de piel que contaban con estudio de inmunohistoquímica realizados por el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y Julio de 2017.

De las 299 biopsias que requirieron inmunohistoquímica para su diagnóstico, 63 correspondieron a linfomas cutáneos, correspondiendo a un porcentaje del 21.07% (Gráfica 1).

De los 63 pacientes, se excluyeron 22 casos por no contar con reportes de estudio histopatológico y/o de inmunohistoquímica, por lo que se analizaron finalmente 41 laminillas que tenían los datos completos para su análisis.

De los 41 estudios histopatológicos con diagnóstico de linfoma cutáneo 28 presentaron linfoma tipo B (68.29%), 11 linfoma tipo T (26.8%), y 2 linfoma de células NK (4.87%) (Gráfica 2).

De acuerdo al diagnóstico de linfoma, predominaron de los de células B, el linfoma difuso de células grandes en un 64.28% seguido por el linfoma T el linfoma no hodgkin difuso de linfocitos pequeños con un 54.54%, y el linfoma cutáneo de células T micosis fungoides en un 36.36% (Gráfica 3).

De todos los linfomas analizados; 22 (53.65%) correspondieron al sexo femenino y 19 (46.34%) correspondieron al sexo masculino; las edades oscilaron entre 32 a 100 años edad, la edad promedio fue de 66 años. (Tabla 1, Gráfica 4).

De los linfomas de estirpe B, 14 estudios de inmunotipificación correspondieron al sexo femenino y 14 al sexo masculino, lo que muestra una relación de 1:1 de acuerdo al género. La edad varió de 32 a 100 años.

De los linfomas de estirpe T, 7 correspondieron al sexo femenino y 4 al sexo masculino, lo que muestra una relación hombre : mujer de 1:1.7 de acuerdo al género. La edad varió entre 39 y 78 años.

De los linfomas de tipo NK, se encontraron 1 del género femenino y 1 del género masculino, con una relación 1:1 en relación al género. La edad varió entre 80 y 96 años.

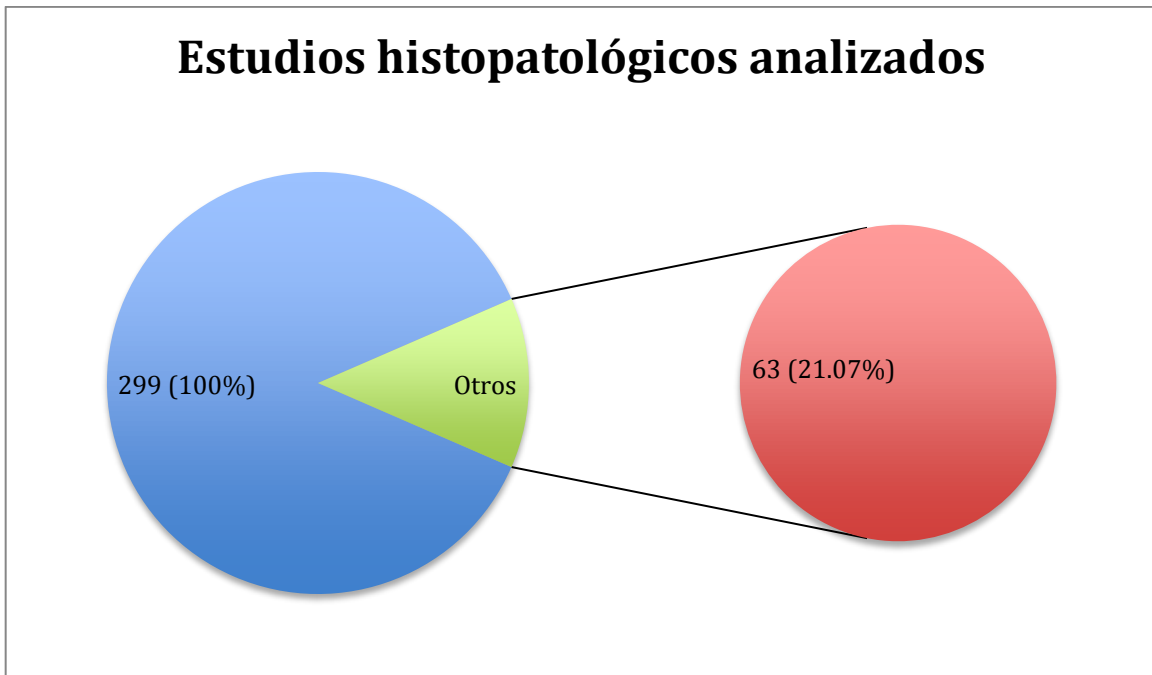
En los 11 años analizados, se encontró una incidencia de 3.7 linfomas/año en promedio, que fueron compatibles con linfomas cutáneos por estudio histopatológico e inmunohistoquímico (Gráfica 5).

En estos 11 años, se encontraron un total de 661 linfomas, que fueron diagnosticados y clasificados por clínica, histopatología e inmunohistoquímica. Los linfomas cutáneos correspondieron al 6.2% de todos los linfomas (Gráfica 6).

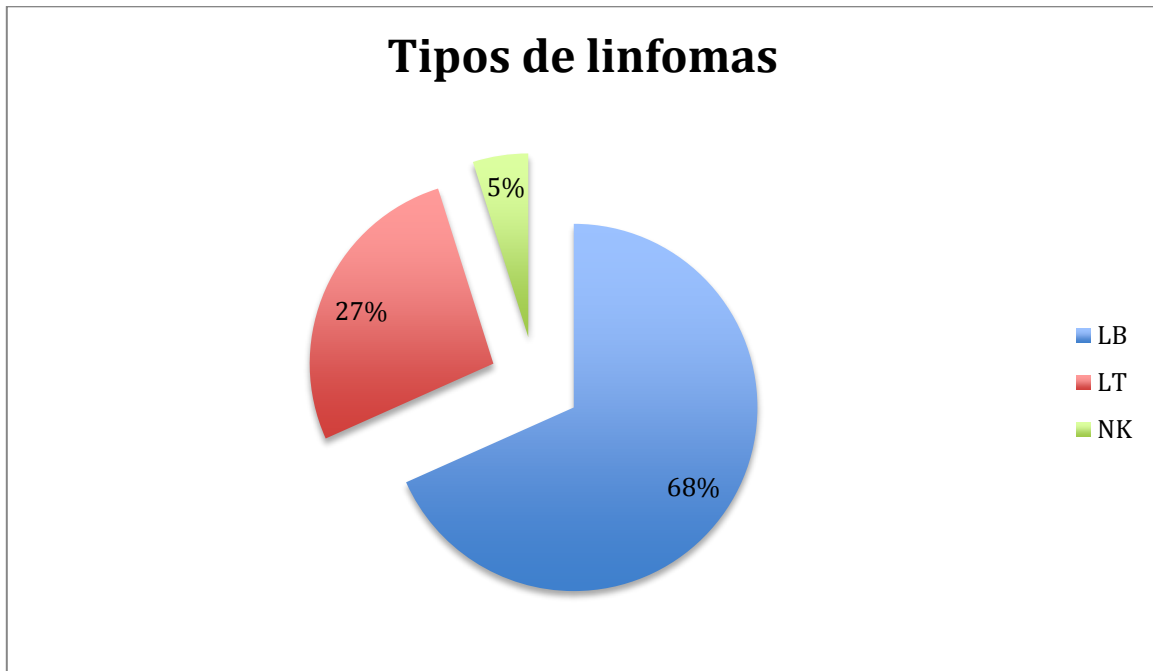
Tabla 1. Características demográficas de la población con linfoma cutáneo del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Variable	n	Mediana [Mín-máx]
Edad actual (años)	41	66 [32-100]
Variable	n	%
Femenino	22	53.65
Masculino	19	46.34

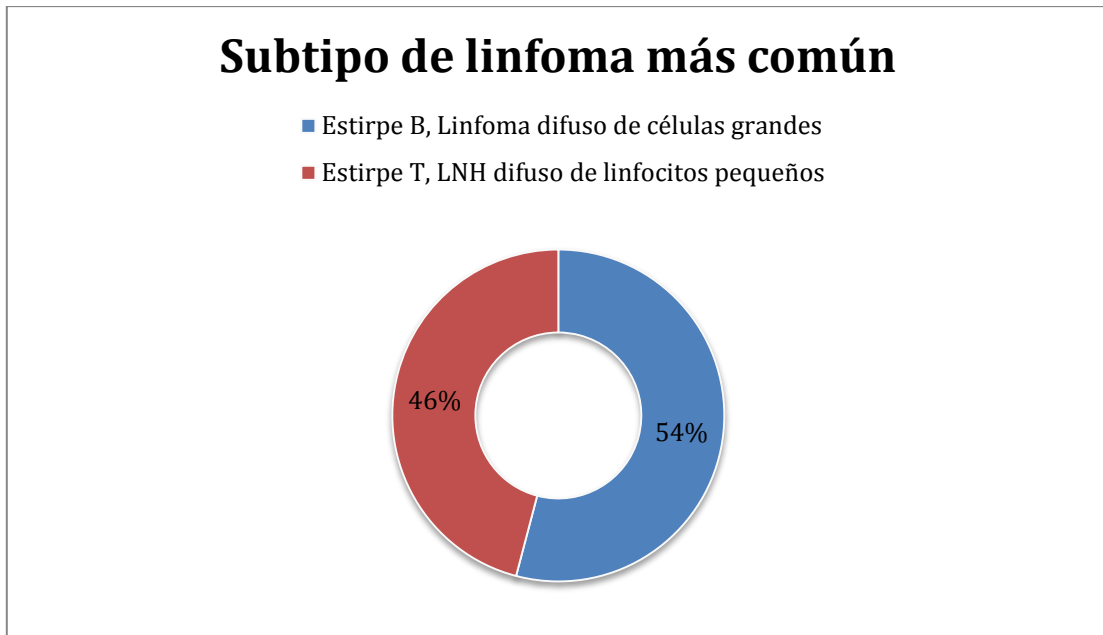
Gráfica 1. Estudios histopatológicos analizados y % correspondiente a linfomas cutáneos.



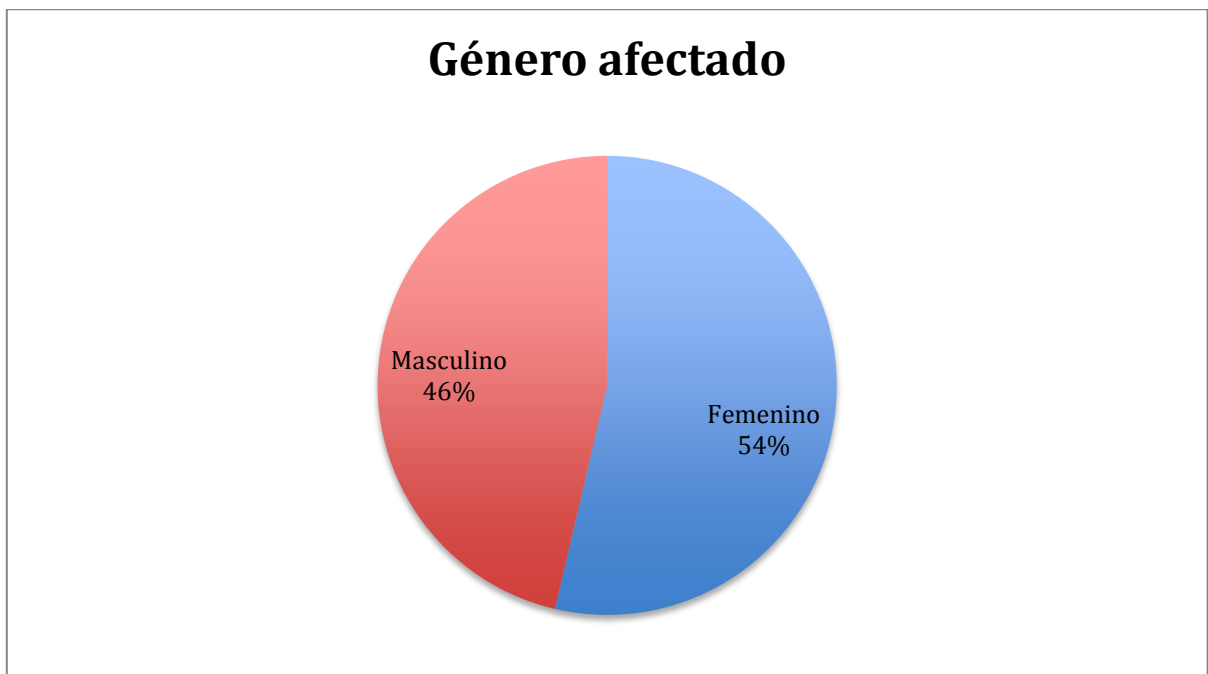
Gráfica 2. Tipos de linfomas cutáneos



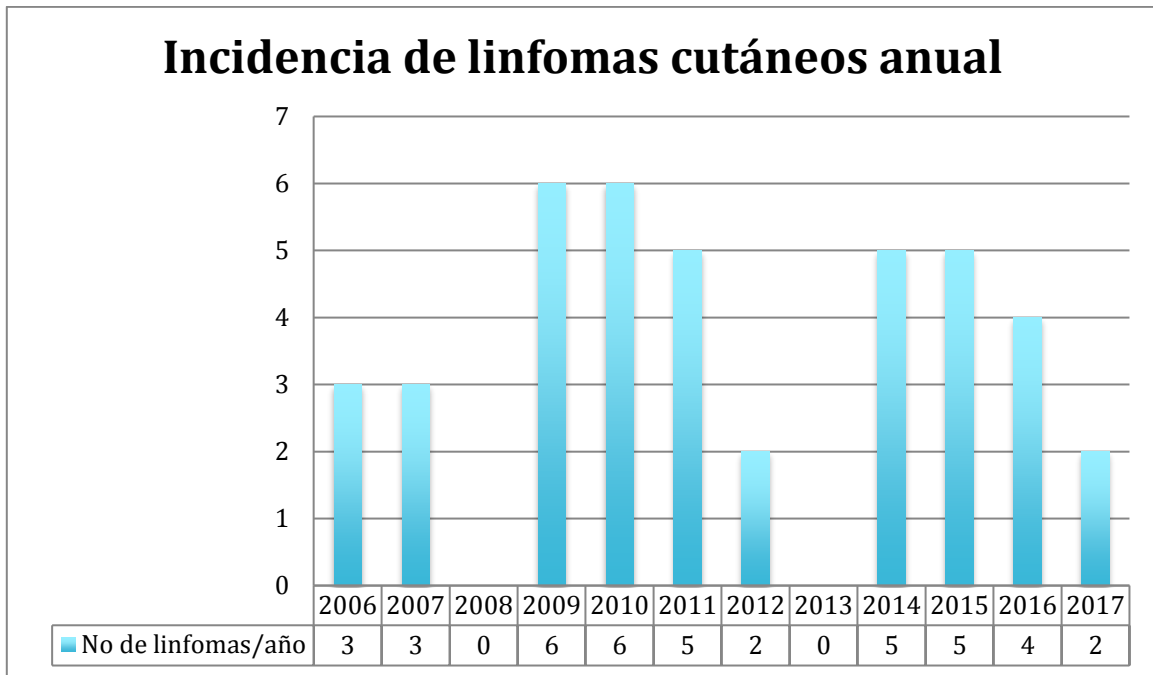
Gráfica 3. Subtipo de linfoma más común en la población del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



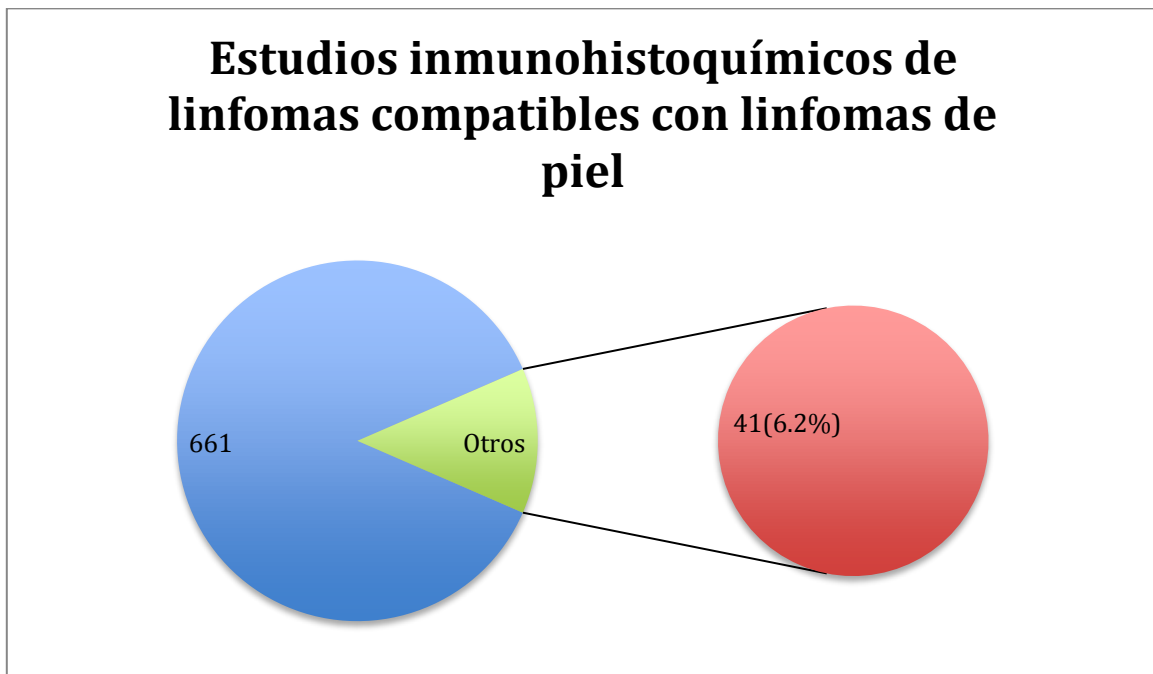
Gráfica 4. Porcentaje por género



Gráfica 5. Número de linfomas por año.

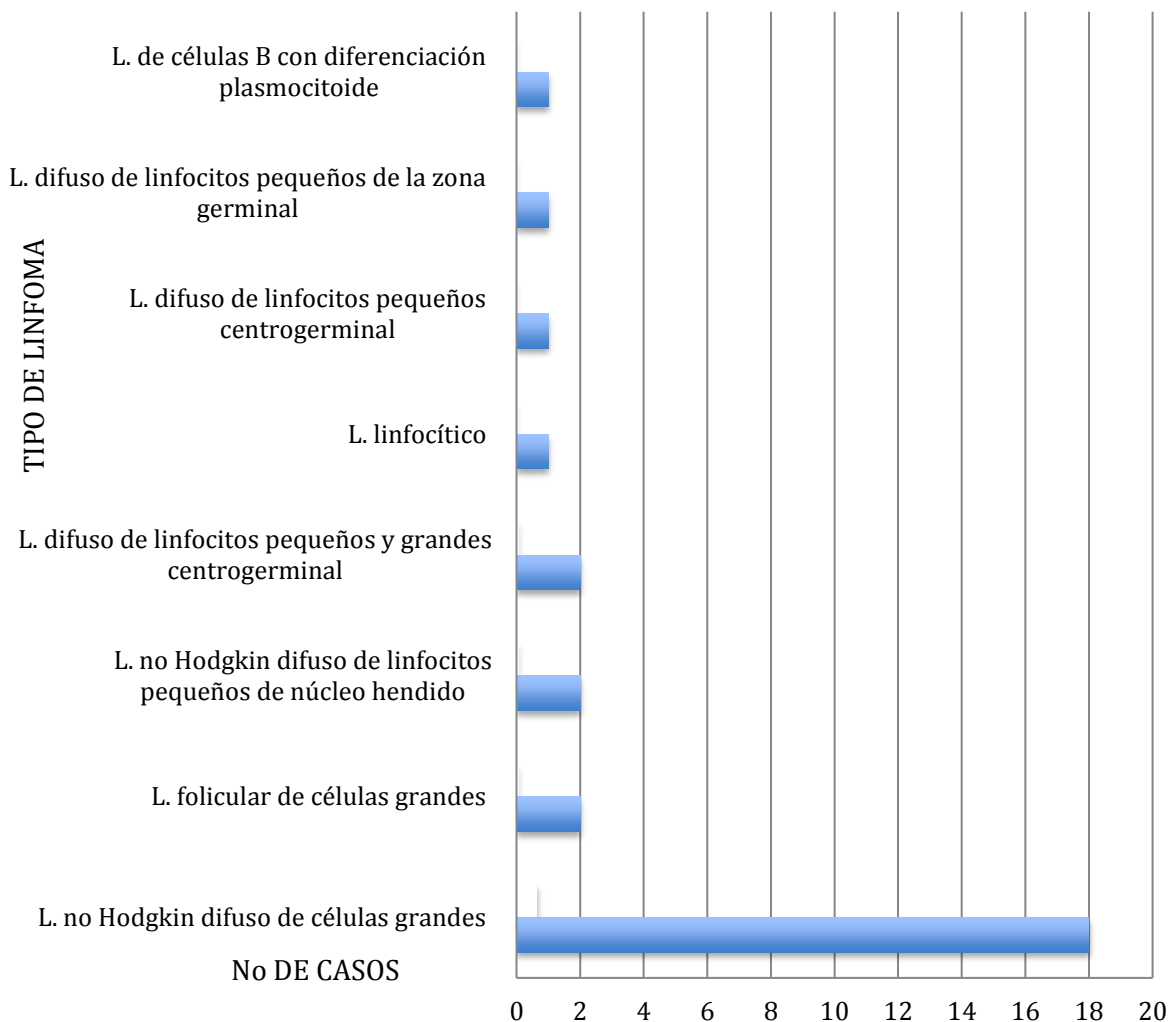


Gráfica 6. Porcentaje de linfomas cutáneos



De los linfomas de tipo B, que fueron los más comunes encontrados en nuestro estudio, la frecuencia fue la siguiente (Gráfica 7):

Linfomas cutáneos tipo B

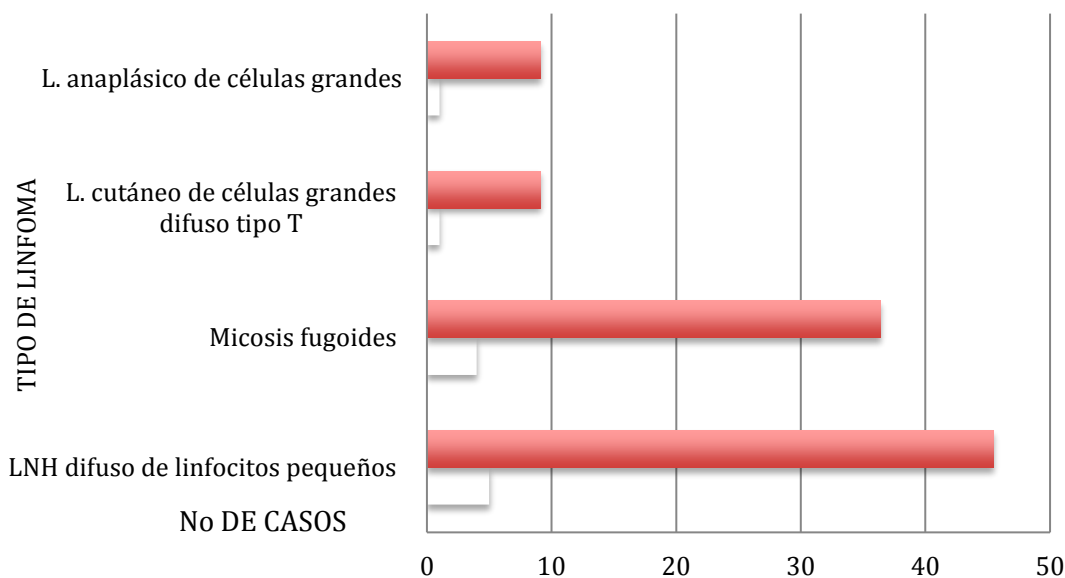


	L. no Hodgkin difuso de células grandes	L. folicular de células grandes	L. no Hodgkin difuso de linfocitos pequeños de núcleo hendido	L. difuso de linfocitos pequeños y grandes centrogerminal	L. linfocítico	L. difuso de linfocitos pequeños centrogerminal	L. difuso de linfocitos pequeños de la zona germinal	L. de células B con diferenciación plasmocitoide
%	64.28%	7.14%	7.14%	7.14%	3.57%	3.57%	3.57%	3.57%
■ No de casos	18	2	2	2	1	1	1	1

Abreviatura linfoma (L).

De los linfomas de tipo T, los más comunes encontrados en nuestro estudio por frecuencia, fueron (Gráfica 8):

Linfomas cutáneos tipo T



	LNH difuso de linfocitos pequeños	Miosis fugoides	L. cutáneo de células grandes difuso tipo T	L. anaplásico de células grandes
■ %	45.45	36.36	9.09	9.09
Número de casos	5	4	1	1

En cuanto al panel de inmunohistoquímica, se utilizaron los marcadores CD3, CD20, Bcl-2, CD10, Ki67, entre otros (Gráfica 8)

Para los linfomas de estirpe B se aplicaron los siguientes marcadores: CD3, CD5, CD10, CD20, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD117, CD138, Bcl2, Bcl6, Ki67, HMB45, DES, ALK-1, PANK, PAX, S100, LMP, MPX, κ , λ , GRANZ y Ciclina D1 (Tabla 2).

Para los linfomas de estirpe T se analizan la presencia de CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD15, CD20, CD30, CD45, CD56, LMP, EMA, PANK, Ciclina D1, S100, Bcl6 y ki67. (Tabla 3).

En el caso de los linfomas NK se solicitaron los siguientes marcadores de inmunohistoquímica: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD56, CD68, AQT, GRANZ y Ki67. (Tabla 4).

Gráfica 8. Marcadores de inmunohistoquímica para diagnóstico y clasificación de linfomas.



Tabla 2. Marcadores de inmunohistoquímica más utilizados para los linfomas cutáneos de estirpe B.

Tipo de linfoma	Anticuerpos utilizados
Estirpe B	CD3, CD5, CD10, CD20, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD 117, CD138, Bcl-2, Bcl-6, Ki67, HMB45, DES, ALK-1, PANK, PAX, S100, LMP, MPX, κ , λ , GRANZ, Ciclina D1.

Tabla 3. Marcadores de inmunohistoquímica más utilizados para los linfomas cutáneos de estirpe T

Tipo de linfoma	Anticuerpos utilizados
Estirpe T	CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD15, CD20, CD30, CD45, CD56, LMP, EMA, PANK, Ciclina D1, S100, Bcl-6, Ki67.

Tabla 4. Marcadores de inmunohistoquímica más utilizados para los linfomas cutáneos de estirpe T variedad NK

Tipo de linfoma	Anticuerpos utilizados
Estirpe T variedad NK	CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD56, CD68, AQT, Ki67, GRANZ.

9. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con análisis de estadística descriptiva.

10. DISCUSIÓN

Las lesiones linfoproliferativas cutáneas, neoplásicas o reactivas, presentan con frecuencia problemas diagnósticos y de clasificación. El diagnóstico preciso, depende de una adecuada correlación entre los datos clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y en caso necesario, el análisis molecular de las lesiones²⁴.

Hasta donde pudimos investigar no existe un estudio publicado en revistas mexicanas que incluya todos los tipos de linfomas. El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer la frecuencia y clasificación de los linfomas cutáneos de acuerdo a sus características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los casos diagnosticados en el Servicio de Patología y Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE en los años comprendidos entre el 2006 y 2017.

Durante estos 11 años se procesaron 299 biopsias de piel que requirieron estudio de inmunohistoquímica, 41 corresponden a linfomas cutáneos.

Nuestro número de casos es muy parecido al reportado en el Centro Dermatológico de Yucatán, quienes en 10 años reportaron 30 casos de linfomas cutáneos²⁵.

En el análisis de los estudios de inmunohistoquímica requeridos en los 11 años, se analizaron un total de 661 linfomas, de los cuales sólo el 6.2% correspondió a linfomas cutáneos.

Según lo reportado, los linfomas cutáneos aparecen fundamentalmente entre los 40 y 60 años edad y son 2.2 veces más frecuentes en el sexo masculino²⁶; sin embargo en nuestro estudio la edad promedio fue de 66 años con una relación hombre:mujer 1:1.1.

A diferencia de otros centros, en nuestra unidad fueron más comunes los linfomas cutáneos de estirpe B, contrario a lo que reporta la literatura donde se menciona que hasta 65% de los linfomas cutáneos pertenecen a estirpe T y sólo el 25% a linfomas de estirpe B²⁷.

Se pudo establecer el diagnóstico de linfomas de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2016 propuesta por Swerdlow⁶:

Los linfomas cutáneos T, el más común fue el LNH de linfocitos pequeños que entraría en la clasificación de Linfoma T periférico no especificado (NOS) primario cutáneo; seguido de micosis fungoides.

Los linfomas cutáneos B, el más común fue el LNH difuso de células grandes que entraría en la clasificación de otros linfomas primarios cutáneos difusos de células grandes B, seguido del linfoma folicular, linfocítico y de diferenciación plasmocitoide.

Dentro de las neoplasias que se incluyeron en otro grupo no clasificable se encontraron 6 casos:

- 2 LNH difuso de linfocitos pequeños y de núcleo hendido
- 2 Linfomas difusos de linfocitos pequeños y grandes centrogerminal
- 1 caso de Linfoma difuso de linfocitos pequeños centrogerminal
- 1 casi de Linfoma difuso de linfocitos pequeños de la zona germinal

Dichos linfomas no fue posible englobarlos en la nueva clasificación propuesta por la OMS de 2016^{6,28}, ya que se estadificaron antes de la aparición de la misma.

Los linfomas B más comunes en pacientes mayores de 50 años de edad y en el género masculino²⁹; en nuestro estudio, la edad promedio para linfomas cutáneos de estirpe B fue de 66 años y la relación hombre : mujer fue 1:1.

El linfoma T más comunmente reportado en la literatura es la micosis fungoides³⁰; sin embargo, en nuestro estudio el más comunmente reportado fue el linfoma no Hodgkin difuso de linfocitos pequeños; seguido de la micosis fungoides.

De los linfomas de estirpe T, la relación hombre:mujer fue 1:1.7, con una edad que osciló entre 39 y 72 años de edad con una edad promedio de 55.5 años.

El estudio inmunofenotípico incluye CD3, CD4, CD8, los menos comunes CD5, CD7 y CD28^{26,31}; la mayoría incluidos en nuestro estudio, excepto CD7 y CD28.

Es importante para el estudio de linfomas de células NK extranasales la realización de inmunohistoquímica para la detección de infección por virus de Epstein Bar (VEB), ya que suele ser un hallazgo característico de dichos linfomas^{32,33}; sin embargo no fue posible realizarlo en nuestra unidad por falta de recursos.

De igual forma es de suma importancia la correlación clínico – patológica, ya que en algunos de los linfomas B se aplicaron inmunomarcadores como HMB45 para descartar la presencia de algunas otras neoplasias por el erroneo diagnóstico de referencia y por tratarse de neoplasias avanzadas poco diferenciadas.

CONCLUSIONES

Los linfomas cutáneos son entidades poco frecuentes, con una incidencia de 3.7 casos/año en nuestra unidad.

La principal limitación de este estudio es que no fue posible diferenciar entre linfomas primarios y secundarios, esto debido a que el seguimiento se realiza de forma clínica en los Servicios de Dermatología y Oncología.

Desconocemos porque al tratarse de un Centro de Referencia, nuestro número de casos fue limitado.

Encontramos una mayor incidencia de linfomas tipo B, desconocemos la razón.

Este es el primer estudio realizado en esta unidad, desde que se tuvo la posibilidad de realizar estudios de inmunohistoquímica para poder hacer una mejor clasificación de los linfomas. Sería útil realizar un estudio prospectivo para conocer el comportamiento de los linfomas cutáneos en nuestra unidad, tomando en cuenta la clínica, histopatología e inmunofenotipo.

11. ANEXOS

Hoja de recolección de datos (Anexo 1).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fecha									
Q-año									
Bloque									
No. de registro									
Sexo									
Edad									
Expediente									
Patólogo									
Diagnóstico									
Órgano									
Fecha del reporte									
Bcl-2									
Bcl-6									
CD3									
CD4									
CD5									
CD8									
CD10									
CD15									
CD20									
PAX5									
PAX8									
CD30									
CD43									

CD45									
CD138									
ALK-1									
CD56									
CD138									
Kappa									
Lambda									
Ciclina									
GRANZ									
MPX									
CD117									
DES									
PANK									
Ki67									
HMB45									
S100									
LMP									
Diagnóstico									
Observaciones									

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, et al. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 8 Ed. 2014. McGraw Hill. Cap 145. Pp: 1745-1766
- 2.- Jaffe E, Harris N, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. Am J Clin Patol. 1999;111(Suppl 1):S8-S12.
- 3.- Sokolowska-Wojdylo M, Olek-Hrab K, Ruckermann-Dziurdzinska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. Posp Derm Alergol 2015;32(5):368-383.
- 4.- Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. J Hematol Oncol.2017;10(1):85.
- 5.- Juárez-Navarrete L, Rincón-Pérez C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte). Dermatol Rev Mex 2005;49(3):109-22.
- 6.- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasm. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
- 7.- Smoller B, Bishop K, Glusac E, et al. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. Am J Surg Pathol. 1995;19(12):1423-31.
- 8.- Kash N, Massone C, Fink R, et al. Phenotypic Variation in Different Lesions of Mycosis Fungoides Biopsied Within a Short Period of Time From the Same Patient. Am J Dermatopathol. 2016;38(7):541-545.
- 9.- Bagherani N, Smoller B. An overview of cutaneous T cell lymphomas. F1000Research. 2016;5:F1000. Doi:10.12688/f1000research.8829.1.
- 10.- Gallardo F, Pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. Actas Dermosifilogr. 2004;95(9):537-547.
- 11.- Grange F, Beylot M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. Clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol. 2007;143:1144-1150.
- 12.- Willemze R, Jaffe E, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-3785.
- 13.- Lee J, Won K, Won Ch, et al. Secondary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma has a Higher International Prognostic Index Score and Worse Prognosis Than Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type. Acta Derm Venerol. 2016;96:245-250.
- 14.- Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014;89(8):837-51.
- 15.- Khosravi S, Gil J, Del Castillo A. La importancia clínica de los polimorfismos del gen CD45. An Med Interna. 2005;22(10):459-460.
- 16.- Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. Blood. 2009;113(20):4885-93.
- 17.- Hoang M, Mahalingam M, Selim M. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous neoplasms. Future Oncol. 2010;6(1):93-109.

- 18.- Hoefnagel J, Vemeer M, Jansen P, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1183-91.
- 19.- Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, et al. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol*. 1994;102(2):231-5.
- 20.- Gualco G, Ardao G. Valor de la inmunohistoquímica en la determinación del inmunofenotipo de las neoplasias sólidas hematopoyéticas. *Sociedad de hematología de Uruguay*. 2015. Pp 1-33.
- 21.- Murphy M, Fullen D, Carlson J. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol*. 2002;24(1):6-16.
- 22.- Werner B, Massone C, Kerl H, et al. Large CD30-positive cells in benign. Atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol*. 2008;35(12):1100-7.
- 23.- Cota C, Vale E, Viana I, et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):75-87.
- 24.- Liu V, McKee PH. Cutaneous T-cell Lymphoproliferative disorders: Approach for the surgical pathologist: Recent advances and clarification of confused issues. *Advance Anat Pathol* 2002;9(2):79-100.
- 25.- Alonzo M, Calderón C, Rubio H. Cáncer de piel en Yucatán: un estudio epidemiológico de 10 años. *Dermatología CMQ*. 2015;13(1):7-12.
- 26.- Socarrás B, Del Valle L, Marsán V, et al. Linfomas cutáneos. Aspectos relevantes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2005;20(1).versión On-line ISSN 1561-2996.
- 27.- Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J of Hematol*. 2015;90(1):73-76.
- 28.- Cacchione R, Rodríguez A. Linfomas. *Sociedad Argentina de Hematología*. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2017:447-570.
- 29.- Bradford P, Devesa S, Anderson W, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-5073.
- 30.- Pulitzer M. Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):527-546.
- 31.- Eros N, Karolyi Z, Matolcsy A. Complex histologic, immunophenotypic and molecular genetic investigations in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *Orv Hetil* 2004;1452:75-80.
- 32.- Simon J. Cutaneous lymphomas. *JDDG*. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.12237>.
- 33.- Domínguez A, Ojeda R, Ortega P. Linfoma cutáneo de células T/natural killer tipo nasal. *Piel*. 2010;25(2):78-80.