

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

LINFOMAS Y PSEUDOLINFOMAS PRIMARIOS
CUTÁNEOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y FENOTIPO
INMUNOHISTOQUÍMICO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
MARÍA DEL MAR LUGO BASTARRACHEA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR DE TESIS:
GUILLERMO RAMOS RODRÍGUEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
41.2022

2023



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



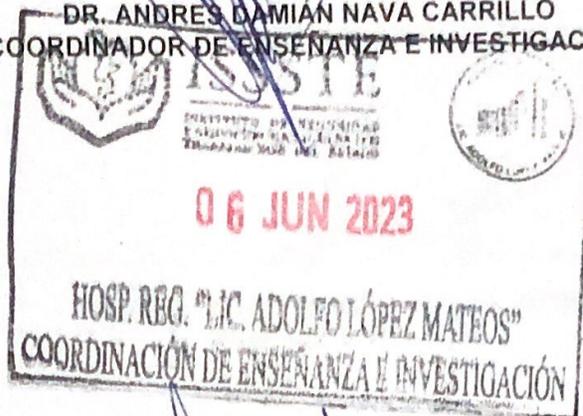
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


DR. ANDRES DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

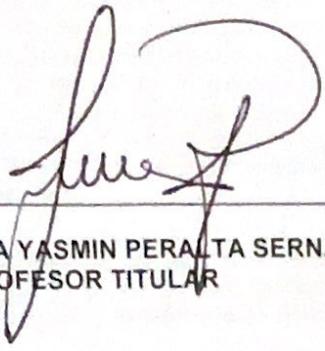



DR. LUIS SERAFÍN ALCAZAR ÁLVAREZ

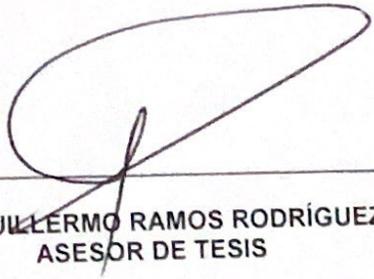



DRA. RUTH IXEL RIVAS BUSIO
JEFE DE INVESTIGACIÓN





DRA. JULIETA YASMIN PERALTA SERNA
PROFESOR TITULAR



DR. GUILLERMO RAMOS RODRÍGUEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN:

Introducción: Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de linfomas de células T y B que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico.

Material y métodos: Se trata de un estudio cualitativo, descriptivo, retrospectivo y transversal en un periodo de 6 años (2017-2022) de los casos con el diagnóstico de linfomas y pseudolinfomas cutáneos .

Objetivo: Describir las características morfológicas de los linfomas y pseudolinfomas de piel y el fenotipo inmunohistoquímico en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por un periodo de 6 años.

Resultados: Se obtuvieron un total de 44 casos de linfomas primario-cutáneos de la base de datos del Hospital Lic. Adolfo López Mateos en 6 años. Se excluyeron 14 casos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión ya que no eran linfomas primarios cutáneos , algunos no contaban con reporte de inmunohistoquímica disponible y por último se descartó la posibilidad que sean linfomas , obteniendo en total una n= 30. Se encontraron 18 casos (58.06%) de linfomas cutáneos primarios de estirpe T y 12 casos (38.7%) de linfomas cutáneos primarios de estirpe B.

Discusión y Conclusión

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo, raros y en México los datos de este grupo de linfomas se encuentran segregadas según la estirpe, grupo de edad o hospitales de segundo o tercer nivel. En este estudio se describió variantes histológicas y fenotipo que se pueden encontrar en los linfomas cutáneos primarios.

Palabras clave (DeCS): Linfoma primario cutáneo; Micosis fungoide; Prevalencia.

ABSTRACT:

Introduction: Primary cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of T and B cell lymphomas that present in the skin without evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis.

Material and methods: This is a qualitative, descriptive, retrospective, and cross-sectional study over a 6-year period (2017-2022) of cases diagnosed with cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.

Objective: To describe the morphological characteristics of skin lymphomas and pseudolymphomas and the immunohistochemical phenotype in patients at the Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital for a period of 6 years.

Results: A total of 44 cases of primary-cutaneous lymphomas were obtained from the database of Hospital Lic. Adolfo López Mateos in 6 years. 14 cases were excluded because they did not meet the inclusion criteria since they were not primary cutaneous lymphomas, some did not have an available immunohistochemical report and finally the possibility that they were lymphomas was ruled out, obtaining a total of n=30. We found 18 cases (58.06%) of primary cutaneous lymphomas of the T lineage and 12 cases (38.7%) of primary cutaneous lymphomas of the B lineage.

Discussion and Conclusión:

Primary cutaneous lymphomas are a heterogeneous, rare group, and in Mexico the data on this group of lymphomas are segregated according to lineage, age group, or second or third level hospitals. In this study, histological variants and phenotype that can be found in primary cutaneous lymphomas were described.

Keywords (MeSH): Lymphoma, Primary Cutaneous; Mycosis fungoides; Prevalence.

AGRADECIMIENTOS

Le dedico este trabajo a mis padres quienes día a día trabajaron duro para pudiera llegar cumplir mis sueños e invertir en mi educación, que es uno de los regalos más grandes que me han dado.

A mi hermana y cuñado quienes siempre han estado es agradezco por darme su apoyo incondicional, a pesar de las distancias, ustedes me ayudaron a mi formación de persona y especialista.

A Jesús, gracias por acompañarme en estos dos años y darme apoyo incondicional.

Agradezco al Dr. Fernando de la Torre, a la Dra. Julieta Peralta, al Dr. Carlos Sánchez, al Dr. Fernando Estrada a la Dra. Sarai Zavala, a la Dra. Mercedes de la Cruz y al Dr. Guillermo Ramos, que me exigieron e insistieron en tener un pensamiento clínico y tuvieron paciencia durante estos 3 años.

Índice

Introducción	8
Marco teórico.....	9-13
Planteamiento de problema.....	14
Justificación	15
Objetivos	15
Diseño de estudio.....	16
Metodología y método de recolección de los datos.....	17
Variables de investigación	18-19
Aspecto éticos	20
Resultados.....	21-35
Discusión	36-37
Conclusión.....	37
Referencias.....	38-39

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de linfomas de células T y B que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico. [1] La tasa de incidencia de los linfomas cutáneos de células T (CTCL) es de 6,4 por millón de personas. La micosis fungoide (MF) es la forma más común de CTCL caracterizada por células T CD4 + que se localizan en la piel. [2] En septiembre de 2018, se publicó una versión actualizada de la cuarta edición del libro azul de la clasificación de tumores cutáneos de la OMS. En esta clasificación, se incluyen como nuevas entidades provisionales, y se ha añadido una nueva sección sobre las formas cutáneas de la enfermedad crónica activa por VEB. Estas nuevas entidades y modificadas cuentan con rasgos característicos y estudios moleculares con importancia diagnóstica, pronóstica y/o terapéutica descritos en distintas revisiones [1,3]. Existen reporte de serie de casos de distintos hospitales de la Ciudad de México donde describen las características clínicas y la comparación de estos con sus diferenciales, sin embargo, solo en uno se mencionan las características morfológicas y fenotipo inmunohistoquímico entre la discrasia de células T epiteliotrópicas hipopigmentadas y la micosis fungoide hipopigmentada. [4,5]

MARCO TEÓRICO

1.1 Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de linfomas de células T y B que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico, son el segundo grupo más común de los linfomas extranodales ; siendo la micosis fungoide (MF) el linfoma primario cutáneo de células T más frecuente y representa cerca del 50% del conjunto de todos los linfomas primarios cutáneos ; El segundo subgrupo más común son los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30+ y se clasifican en función de su presentación clínica y lo conforman : papulosis linfomatoide (LyP) , linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (pcALCL) y casos limítrofes. [6,7]

Otros linfomas que integran este grupo son linfoma cutáneo de células T γ/δ , linfoma subcutáneo similar a la paniculitis CD8+ ,linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal ,Linfoma periférico no especificado y linfoma/leucemia de células T del adulto. [7,8].

En la clasificación del 2018 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) se anexaron entidades provisionales : el linfoma cutáneo de células T epidermotropo agresivo CD8+ ,linfoma cutáneo primario T CD8+ tipo acral y trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4+ . [6,8]

Acerca de los linfoma de células B lo conforman : linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL),Linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular (PCFCL) , Linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes tipo pierna (PCLBCL-LT) , y Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes tipo otros; Los últimos dos son linfomas cutáneos primarios de células B con morfología de células grandes (CLBCL), pero con características clínicas y comportamiento diferentes. [8]

Los pseudolinfomas cutáneos se describe en la literatura como linfoproliferaciones reactivas que clínicamente e histológicamente imitan a un linfoma y se clasifican según el inmunofenotipo , patrón de crecimiento , etiología ,morfología de la células que predomina y tamaño de los linfocitos, es decir pueden ser nodulares T , B o CD30+ , asociados a infección por Borrelia y pseudo micosis fungoide.[9]

1.2 En 1806 el dermatólogo francés Jean Lous Alibert describió por primera vez la MF como “pian fungoide” por su similitud clínica cuya morfología en forma de seta . [7,9] En 1835 , Alipert utilizó el término “micosis fungoide” para describir la presentación clínica de los tumores en forma de hongo que son característico de esta entidad. En 1885, Auspitz introdujo el término “granuloma fungoide”, porque creía que esta enfermedad representaba una reacción inflamatoria del sistema reticuloendotelial. En 1892, Besnier y Hallopeau describieron el estadio eritematoso premicótico. [10]

En 1902, Brocq acuñó el término “parapsoriasis” y describió 2 variantes distintas: parapsoriasis en placas grandes compuesta por parapsoriasis en placas, parapsoriasis liquenoide, parapsoriasis variegata, xanthoerythroderma perstans y poiquiloderma vasculare. atropicans y una segunda variante denominada parapsoriasis en placas pequeñas que comprende la parapsoriasis guttata.[10]

Otras variantes descritas incluyeron la reticulosis pagetoide (PR) en 1939, la variante foliculotrópica en 1957 y la variante granulomatosa en 1970. Todos mostraron epidermotropismo y linfocitos T con núcleos cerebriformes hiper cromáticos. Estas características sugerían que el proceso se originaba en la piel e implicaba una relación especial entre los linfocitos T y la piel. [10]

Mientras que el linfoma primario cutáneo de células B se utilizó y se reconoció en 1980 como una entidad

distinta a la nodal debido a las características clínicas y al mejor pronóstico que presenta a la contraparte nodal. [11]

El término pseudolinfoma cutáneo (C-PSL) fue descrito por primera vez por Kaposi en 1891 bajo el término sarcomatosis cutis. Posteriormente ha recibido diversos nombres. No se refiere a una enfermedad específica ni implica ninguna etiología sino que simplemente implica la acumulación de linfocitos en la piel en respuesta a una variedad de estímulos.[12,13]

1.3 La tasa de incidencia de los linfomas cutáneos primarios de células T es de 6,4 por millón de personas, representa aproximadamente el 3.9% con incidencia estimada anual de 1/100,000 habitantes en países occidentales. Mientras que los linfomas cutáneos de células B representan 25 al 29% de los todos los linfomas primarios cutáneos con una incidencia anual estimada de 0.5 a 1 nuevo caso por cada 100 000 habitantes. [2,10,11]

La prevalencia de linfomas cutáneos de células T: micosis fungoide (MF) 44%, papulosis linfomatoide 12%, linfoma anaplásico de células grandes CD30 cutáneo primario 8%, trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas pleomórficas CD4 6%, micosis fungoide foliculotrópico 4%, reticulosis pagetoide < 1%, linfoma subcutáneo similar a la paniculitis CD8+ 1% [10]

La prevalencia de linfomas cutáneos primarios de células B: linfoma de células B centrofolicular 55 % y el linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes tipo pierna 5 a 10% [11]

Existen pocos datos acerca de la prevalencia de los pseudolinfomas cutáneos, pero se ha visto en los últimos años incremento en la lista debido a la incorporación de múltiples procesos reactivos con a la incorporación de múltiples procesos reactivos con hallazgos histopatológicos similares a los de los verdaderos linfomas. Así mismo, resulta interesante señalar que varias entidades clasificadas en el pasado como pseudolinfomas cutáneos han pasado a ser reclasificados como linfomas de bajo grado, en función de los datos clínico-patológicos, los estudios de biología molecular y el seguimiento.[13]

1.4

La evolución clínica clásica de la MF se caracteriza por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas de años de evolución a la aparición de placas y, finalmente, tumores en algunos pacientes, cuya morfología característica en forma de hongo. La definición tradicional contempla tres fases , en función de la aparición progresiva de parches , placas o tumores. Sin embargo, esta progresión no siempre se cumple en todos los pacientes, pudiendo permanecer en una sola fase. A lo largo de las últimas décadas, se han descrito numerosas variantes de MF tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico como se describe en la tabla 1. Así mismo, el amplio abanico de presentaciones clínico-patológicas de la MF en sus fases iniciales hace necesaria su inclusión como parte del diagnóstico diferencial de muchas otras entidades dermatológicas, ya que puede simular gran cantidad de patrones de inflamación cutánea. [6,7]

Acerca de los linfoma de células B y su presentación clínica depende del tipo histológico, por ejemplo, el linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular (PCFCL) las lesiones se presentan como placas o pápulas eritematosos en cabeza y cuello o en el tronco, aunque puede involucrarse otras zonas incluida la pierna. Pueden ser múltiples o solitarias, y si son múltiples suelen estar agrupadas o distribuidas ampliamente. Aunque como en otros linfomas pueden presentar con manifestaciones clínicas inusuales en la cara o cuero cabelludo presentándose como acné o pápulas pequeñas agrupadas similares a la rosácea, alopecia cicatricial, telangiectasias, máculas eritematosas o eritema facial difuso. [14] Otro ejemplo son los linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes tipo pierna (PCLBCL-LT) , presentan nódulos o placas solitarios o múltiples de color rojo azulado de rápido crecimiento, que pueden estar ulcerados, generalmente en una o, rara vez, en ambas piernas . Aproximadamente el 12% de los casos ocurren en otros sitios. Las presentaciones clínicas inusuales incluyen nódulos anulares, parches o placas que pueden simular una serie de dermatosis inflamatorias o cambios que se asemejan estasis venosa crónica.[14]

Con respecto al curso clínico de los pseudolinfomas cutáneo es variable. Algunas lesiones muestran regresión después de la biopsia, pero algunas pueden persistir durante meses o incluso años. Las recurrencias se observan después de una nueva exposición al agente inductor en casos inducidos por fármacos o alérgenos. La progresión es rara y solo se reportan casos como evento raro.[13]

Tabla 1. Variantes clínicas, clínico- patológicas e histológicas de la micosis fungoide [7]		
Variantes clínicas	Variantes clínico patológicas	Variante histopatológica s
MF hipopigmentada MF eritrodérmica MF ictiosiforme MF palmar y plantar MF papilomatosa MF papular MF solitaria a unilesional MF invisible Síndrome de Sezary	MF foliculotropa MF con quistes infundibulares eruptivos MF siringotrópica Síndrome de la piel laxa granulomatosa Reticulosis pagetoide o enfermedad de Woringer-Kolopp MF poiquilodérmica (poiquilodermia atrofica vascular) MF ampollosa y MF dishidrótica MF anetodérmica MF hiperpigmentada MF purpúrica MF pustulosa MF verrucosa	MF granulomatosa MF intersticial MF con transformación en células grandes

3.3 Fisiopatología

Existe una gran cantidad de células T que residen en la piel (estimada en 20 mil millones por adulto normal) subyace a un potencial significativo de neoplasia; El mecanismo sigue siendo estudiado, existen varias hipótesis diferentes: la inestabilidad cromosómica y expresión desregulada de muchos genes. [15,16]

La expresión aberrante de SOCS3, un regulador de Jak-3/STAT interrumpe la expresión de varias citocinas, incluidas IL-5, IL-10, IL-17A, e IL-17F y microARN supresores de tumores como miR-22 destacando aún más el importante papel del medio de citoquinas en la patogenia de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, se observa un importante cambio de Th1 a Th2 en pacientes con eosinofilia e infecciones con *Staphylococcus aureus*. [16]

En un reciente estudio de Fanok et al. demostró que la participación del receptor de células T es fundamental para la transformación maligna de los linfocitos T en el contexto de presunto desencadenante bacteriano, siendo la infección por *Staphylococcus aureus* el patógeno más común que reside en la piel, se cree que promueve la inflamación y la progresión hacia la malignidad. La falta de respuesta inmune Th1 es un factor determinante para el crecimiento de esta bacteria en la piel y el cambio de la respuesta mediada por Th2 es precipitada por la regulación negativa de STAT4 y la regulación positiva de STAT5 y de STAT3 de oncomiRs (miR-155) que hace que los pacientes con linfoma cutáneo sean más susceptibles a la colonización por *S.aureus*. [16]

3.4 Etiología / factores de riesgo

Se ha propuesto varios desencadenantes externos y existe evidencia acerca que la contaminación del aire y la exposición química, incluyendo pesticidas y los detergentes aumenta el riesgo de desarrollar Micosis Fungoide y otros linfomas no Hodgkin.[16]

Se han asociado factores genéticos, como el tipo leucocitario humano (HLA) de un individuo, predisponen en algunas personas a desarrollar linfomas cutáneos al instigar la activación y acumulación inapropiados de células T a través de la presentación del antígeno. Los mecanismos ambientales que pueden desregular las vías supresoras de tumores o por oncogénicas, incluyendo patógenos virales u otros microorganismos como HTLV-1, EBV, HSV, Staphylococcus aureus, dermatofitos, Mycobacterium leprae, Chlamydia pneumoniae.[15]

Las variaciones regionales en la incidencia de la enfermedad, agrupación geográfica o familiar, los desencadenantes de fármacos (antihistamínicos, antiepilépticos) y las asociaciones ocupacionales/nutricionales, incluidas la exposición a las asociaciones ocupacionales/nutricionales, incluida la exposición a hidrocarburos aromáticos o la deficiencia de vitamina D, respaldan un papel ambiental en la evolución de los linfomas cutáneos. [15]

En algunos pacientes con micosis fungoides se han asociado alteraciones genómicas complejas, heterogéneas, poco específicas, que afectan a genes implicados en la activación de las células T, apoptosis, remodelación de la cromatina o de respuesta al daño del DNA, así como genes reguladores de ciclo celular. De forma concreta parece clave la activación de las vías de señalización como STAT, NOTCH1 o β -catenina (vía NF- κ B), así como las variaciones en el número de copias y mutaciones somáticas en la vías JAK/STAT. [16, 17]

Los linfomas anaplásicos cutáneos primarios de células grandes tienen reordenamientos en el locus IRF4/DUSP22 y alteraciones genéticas comunes de la vía JAK/STAT. Recientemente, reordenamientos recurrentes de JAK2 en el linfoma de células T citotóxicas epidermotrópico agresivo CD8+ cutáneo primario y en el linfoma cutáneo primario de células T $\gamma\delta$ también muestran mutaciones en las vías JAK/STAT en una gran proporción de pacientes. [17]

Los linfomas cutáneos primarios de células B (CBCL) presentan un perfil genético variable según las células B especializadas y su distribución tisular específica. El linfoma cutáneo primario de las células del centro folicular presenta mutaciones somáticas comunes en TNFRSF14 y CREBBP o asocia deleciones 1p36, pero en menor frecuencia que en los linfomas foliculares sistémicos. Se han descrito alteraciones genéticas en el gen FAS en un alto porcentaje de casos y, aunque se pueden observar otras translocaciones propias de los linfomas extraganglionares (no cutáneos) de la zona marginal del tipo MALT (mucosa-associated linfoide fabric), como t(1;14)(p22;q32), t(11;18)(q21;q21), o t(14;18)(q32;q21)-IgH/MALT, el número de casos es muy limitado y son de poco valor diagnóstico. El linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes del tipo pierna implica mutaciones características en el gen MYD88 o deleciones de CDKN2A. [17]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los linfomas y las pseudolinfomas cutáneas son patologías raras. El grupo más importante es el linfoma cutáneo primario de células T que conforman el 70% de todos los linfomas cutáneo y con una incidencia estimada de 10 casos nuevos por millón de personas por año a nivel mundial, y una tasa de incidencia de 6,4 por millón de personas y representante aproximadamente el 3.9% con incidencia estimada anual de 1/100,000 habitantes en países occidentales. Mientras que los linfomas cutáneos de células B representan 25 al 29% de los todos los linfomas primarios cutáneos con una incidencia anual estimada de 0.5 a 1 nuevo caso por cada 100 000 habitantes. [2, 10, 11, 17]

La micosis fungoide es la forma más común de este grupo y junto con el síndrome de Sézary, son linfomas agresivos con una mediana de supervivencia de 1 a 5 años. Existen marcadores de pronóstico establecidos en la literatura como: estadio clínico, edad, sexo, características histológicas y por inmunohistoquímicas como: folicutropismo, CD30 positivo, índice de proliferación y transformación a células grandes. y otros paraclínicos como el conteo de linfocitos, niveles séricos de lactato deshidrogenasa y la clonalidad T tanto en la biopsia de piel como sérico. [18]

En México no existen datos actuales de estas neoplasias o se encuentran estos datos segregados por subtipos histológicos o por centros u hospitales de segundo y tercer nivel.

Con lo mencionado anteriormente se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de los linfomas primarios cutáneos y pseudolinfoma y sus características histológicas y fenotipo por inmunohistoquímica, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos?

JUSTIFICACIÓN

En México no existen datos estadísticos actuales y completos de estas neoplasias, la orientación epidemiológica y descriptiva de la morfología y la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica de estas neoplasias hace de este trabajo original. La magnitud de este trabajo es brindar datos descriptivos de las distintas morfologías y presentaciones atípicas que se pueden encontrar, con esto poder describir los fenotipos y crear una relación entre el perfil de inmunohistoquímica con la progresión clínica y compararlo con lo descrito en la literatura.

OBJETIVOS

Generales: Describir las características morfológicas de los linfomas y pseudolinfomas de piel y el fenotipo inmunohistoquímico en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por un periodo de seis años.

Específicos:

1. Describir características histológicas de los casos diagnosticados como linfomas y pseudolinfomas cutáneos en los años 2017-2022.
2. Analizar y describir tipos y subtipos histológicos y la expresión de diferentes marcadores de inmunohistoquímica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se trata de un estudio cualitativo, descriptivo, retrospectivo y transversal en un periodo de 6 años (2017-2022) de los casos con el diagnóstico de linfomas y pseudolinfomas cutáneo.

Universo: Todos los casos de linfoma y pseudolinfoma de piel diagnosticados en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Población: Los casos de linfoma y pseudolinfoma de piel diagnosticados en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos entre los años 2017-2021.

Muestra: A conveniencia.

Definición de las unidades de observación

Pacientes derechohabientes del ISSSTE que acuden al Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos que tenga el diagnóstico de linfoma o pseudolinfomas con fenotipo de inmunohistoquímica.

Criterios de Estudio

Inclusión:

1. Diagnóstico de linfoma primarios de piel.
2. Diagnóstico de Pseudolinfomas primarios de piel.

Exclusión:

1. Que no cuenten con pruebas de inmunohistoquímica confirmatoria.

METODOLOGÍA Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS:

Se realizó búsqueda digital en el sistema Pathox con las palabras: Linfomas de piel, linfomas cutáneos, Micosis fungoide, Sezary, Pseudolinfoma cutáneo, pseudolinfoma de piel. Tras filtrar la base de datos los datos pasarán a una hoja de Excel 2017 y se utilizará un programa estadístico para la interpretación de los datos STATA 12. Se analizarán las laminillas teñidas en HyE y las de inmunohistoquímica por dos revisores. Se tomarán fotos con el fotomicroscopio del servicio de anatomía patológica de los hallazgos histológicos más representativos. Los casos que no cuenten con inmunohistoquímica serán excluidos de la base de datos. Se revisarán los datos clínicos referidos por el médico tratante. Se seguirá la última clasificación de la OMS .

Plan de Análisis de datos

Para la estadística descriptiva:

Medidas de frecuencia, proporciones, porcentajes y tendencia central. Los resultados se presentarán en gráficas y tablas de contingencia.

Estadística inferencial: Análisis de regresión logística para variables dependientes multinomiales y comparando los fenotipos de los marcadores de inmunohistoquímica con la progresión clínica.

VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

Variable	Tipo	Definición	Escala de medición
Sexo	Cualitativa nominal	Según sexo biológico de pertinencia	Femenino Masculino
Edad	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento	Menores de 18 años Mayores de 18 años
Variante histológica de la neoplasia	Cualitativa nominal	Diagnóstico final de linfoma dado por el servicio de anatomía patológica	Linfoma B Linfoma T Linfoma NK Pseudolinfomas
Morfología de las lesiones	Cualitativa nominal	Características observadas en las laminillas de hematoxilina y eosina.	Grado de infiltración linfocítica Extensión del epidermotropismo o foliculotropismo Microabscesos de Pautrier Linfocitos cerebriformes
Perfil de inmunohistoquímica	Cualitativa nominal	Expresión nuclear, membrana / citoplasmática según el marcador de inmunohistoquímica.	CD 8 CD 4 CD 7 CD 10 CD 5 Bcl6 Bcl2 CD56 CD 43 CD 20 ALK CD30 MUM-1
Localización de las lesiones	Cualitativa nominal	Presentación clínica en donde las lesiones se presentaron inicialmente	Cara Tronco Extremidades Glúteo

Sitios de la biopsia	Cualitativa nominal	Sitio anatómico donde el clínico realizó la biopsia	Cara. Tronco. Extremidades.
Tiempo de evolución	Cuantitativa continua	Número de meses o años en las que se desarrolló la patología	Menor de 6 meses Mayor de 6 meses Menor de un año Mayor de un año

ASPECTOS ÉTICOS

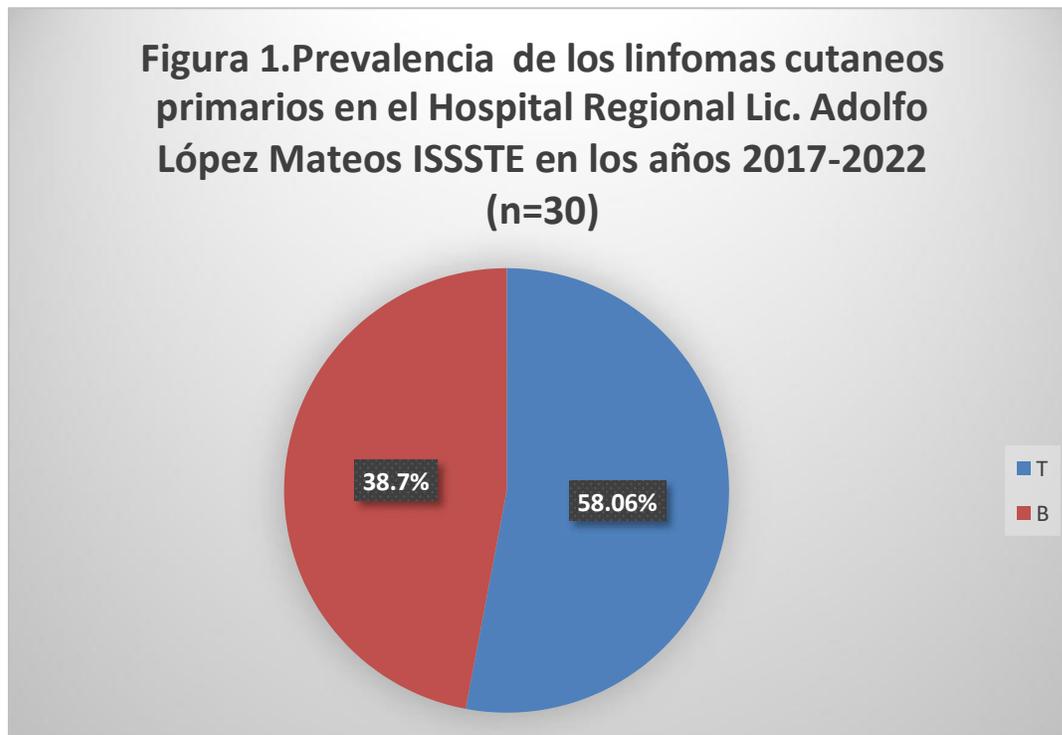
Todos los datos de los casos serán utilizados bajo el anonimato siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y bajo los lineamientos de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS:

Se obtuvieron un total de 44 casos con los diagnósticos de Micosis fungoide, Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario, linfoma de células B centrofolicular, el linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grandes tipo pierna, linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, desorden linfoproliferativo de células pequeñas medianas pleomórficas CD4+ y papulosis linfomatoide de la base de datos del Hospital Lic. Adolfo López Mateos en 6 años (2017-2022) . Se excluyeron 14 casos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión ya que no eran linfomas primarios cutáneos , algunos no contaban con reporte de inmunohistoquímica disponible y por último se descartó la posibilidad que sean linfomas , obteniendo en total una n= 30, dividido por año de la siguiente manera : 2017 (n=3) , 2018 (n=6) , 2019 (n=9) , 2020 (n=5) , 2021 (n=4) y 2022 (n=3) .

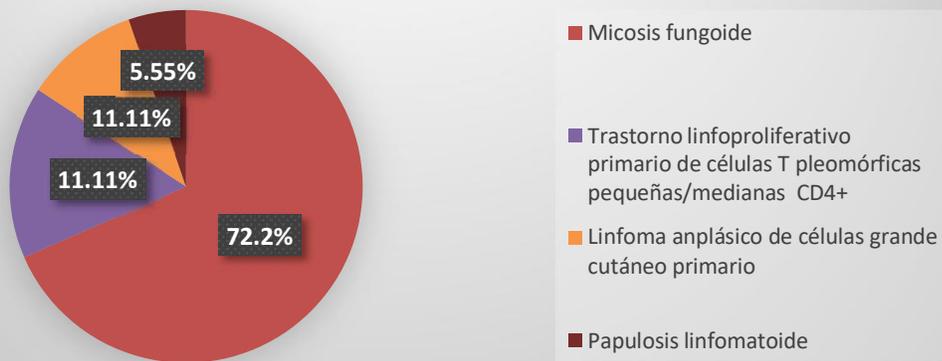
De los 30 casos estudiados, 15 (50.00%) fueron hombres y 15 (50.00%) fueron mujeres. La media general de edad: 60.83, con una media por sexos de 59.73 años en hombres y 61.93 en mujeres.

En los 6 años del estudio se encontraron 18 casos (58.06%) de linfomas cutáneos primarios de estirpe T y 12 casos (38.7%) de linfomas cutáneos primarios de estirpe B (figura 1). Del total de mujeres (n=15), 6 (40%) presentaron linfoma cutáneo de tipo T y 9 (56.26%) presentaron linfoma cutáneo de tipo B, a diferencia de los hombres que presentaron más linfomas cutáneos de tipo T que fueron 12 (80.0%) y 3 (20.0%) de tipo B.



La prevalencia de linfomas cutáneos de células T de los 18 casos se distribuyeron de la siguiente manera: 13 (72.22%) se trataron de Micosis fungoide en sus diferentes etapas y variantes clínicas de las cuales: 4 (30.76%) fueron etapa clínica parche y 6 (46.15%) se encontraron en etapa tumoral con transformación de células grandes, 1 (7.69%) variante clínica foliculotrópica, 1 hipopigmentada (7.69%) y 1 (7.69%) en etapa clínica temprana. Como se observa en las imágenes 1 y 2 son ejemplo de una MF en etapa tumoral y de transformación a células grandes respectivamente, se observa sobre todo en la imagen 2 el aumento del tamaño de los linfocitos neoplásicos patrón difuso en la dermis papilar y reticular, así como la expresión del marcador CD30 ; 2 (11.11%) casos se encontraron en el espectro de la entidad provisional según la clasificación actual de la OMS como trastorno linfoproliferativo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas, contaban con los diagnósticos de reacción predominante de linfocitos T CD4+ y linfoma difuso de células T CD4+ y se reclasificó con esta nomenclatura ya que como se observa en la imagen 3, se observa en la epidermis presencia focal de algunos linfocitos pequeños a medianos (epidermotropismo) y de manera difusa en la dermis papilar y reticular. Estos linfocitos son positivos Cd4 con patrón de inmunohistoquímica membranoso difuso e intenso. Este caso fue positivo para otros marcadores de linaje T y B pero no se observaron con la misma intensidad, ni en el mismo porcentaje; 2 (11.11%) casos fueron linfomas anaplásicos de células grandes cutáneo primario en ambos se observó infiltrado en la dermis papilar y reticular difusos de células neoplásicas con morfología anaplásica (núcleos redondos a irregulares, nucléolos eosinofílicos prominentes y abundante citoplasma), en la epidermis no identificó epidermotropismo, ni linfocitos con aspecto cerebriformes. Ambos casos tuvieron grado variable de infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y expresaron por los marcadores CD30 con patrón de reacción citoplasmático y membranoso difuso e intenso, índice de proliferación alto 90% y la negatividad de ALK. (Imagen 4.) Y, por último 1 (5.55%) caso papulosis linfomatoide de tipo B.

Figura 2. Prevalencia de los linfomas T cutáneos primarios en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en los años 2017-2022 (n=18)



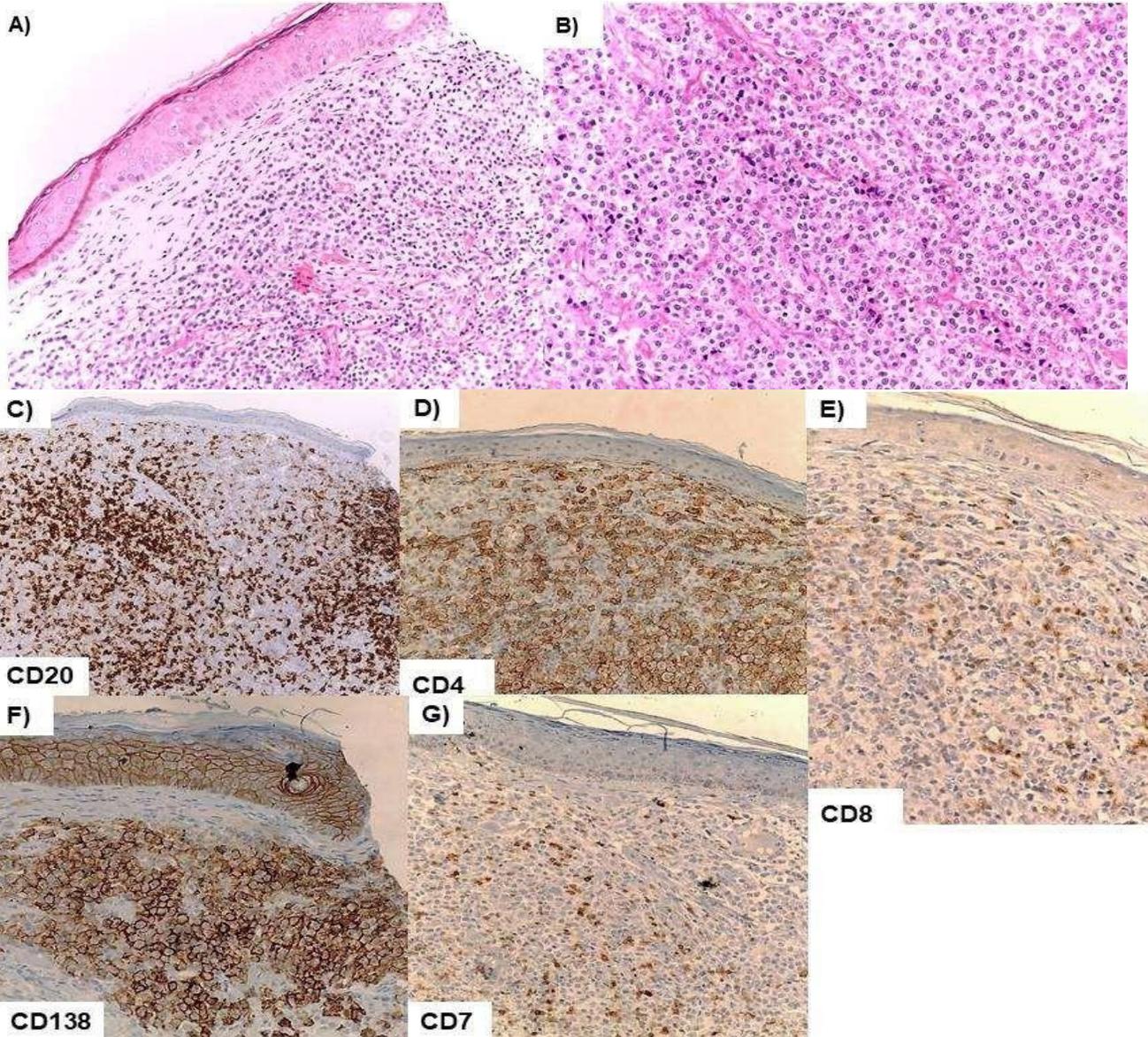


Imagen 1. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina-eosina un infiltrado inflamatorio difuso denso mixto en la dermis superficial y profunda, no se observa epidermotropismo morfología característica de Micosis fungoide en etapa tumoral. B) Acercamiento del infiltrado inflamatorio, se identifica células plasmáticas, linfocitos de medianos a grandes y algunos polimorfonucleares. C) D) E) F) y G) Patrones e inmunofenotipo por la técnica de inmunohistoquímica; C) Se observa la positividad del CD20 con patrón de reacción membranoso difuso en los linfocitos atípicos 10x. D) CD4 marcación para linfocitos T con patrón de reacción membranoso en los linfocitos atípicos. E) CD8 marcación para linfocitos T con un patrón de reacción membranoso en los linfocitos atípicos. F) CD138 se observa con patrón de reacción membranoso en las células plasmáticas. G) CD7 marcación para linfocitos T positividad focal con patrón de reacción membranoso, generalmente en la micosis fungoide se observa una pérdida parcial.

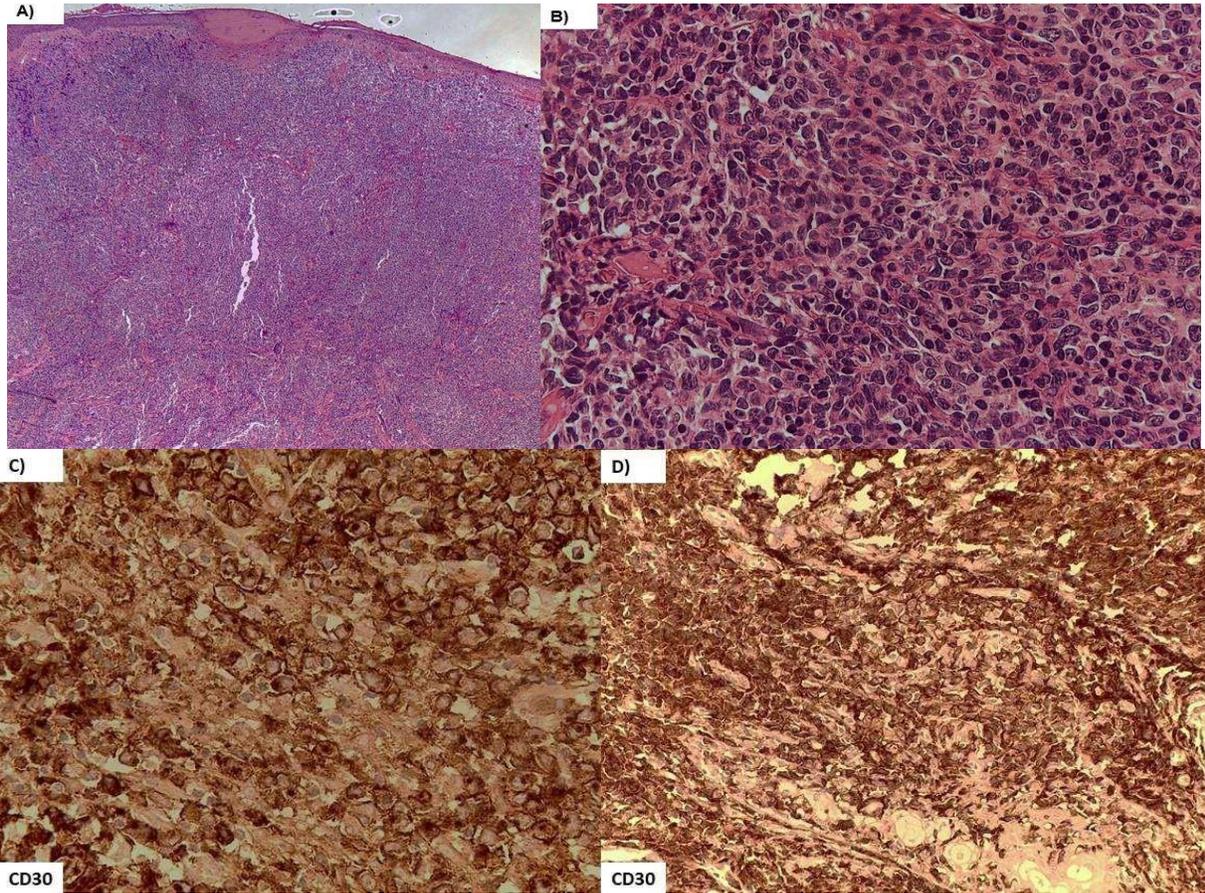


Imagen 2. En la imagen A) se observa desde el objetivo 4x biopsia de piel teñida con hematoxilina- eosina se observa la infiltración difusa de linfocitos atípicos en la dermis papilar y reticular, no se observa epidermotropismo.B) Acercamiento 40x se observa aumento el tamaño de los linfocitos atípicos más de 4 veces del tamaño de un linfocito. C) y D) Dos campos distintos de la biopsia a 40x de inmunotinción de CD30 se observa con patrón de reacción citoplasmático de manera difusa e intensa en los linfocitos atípicos.

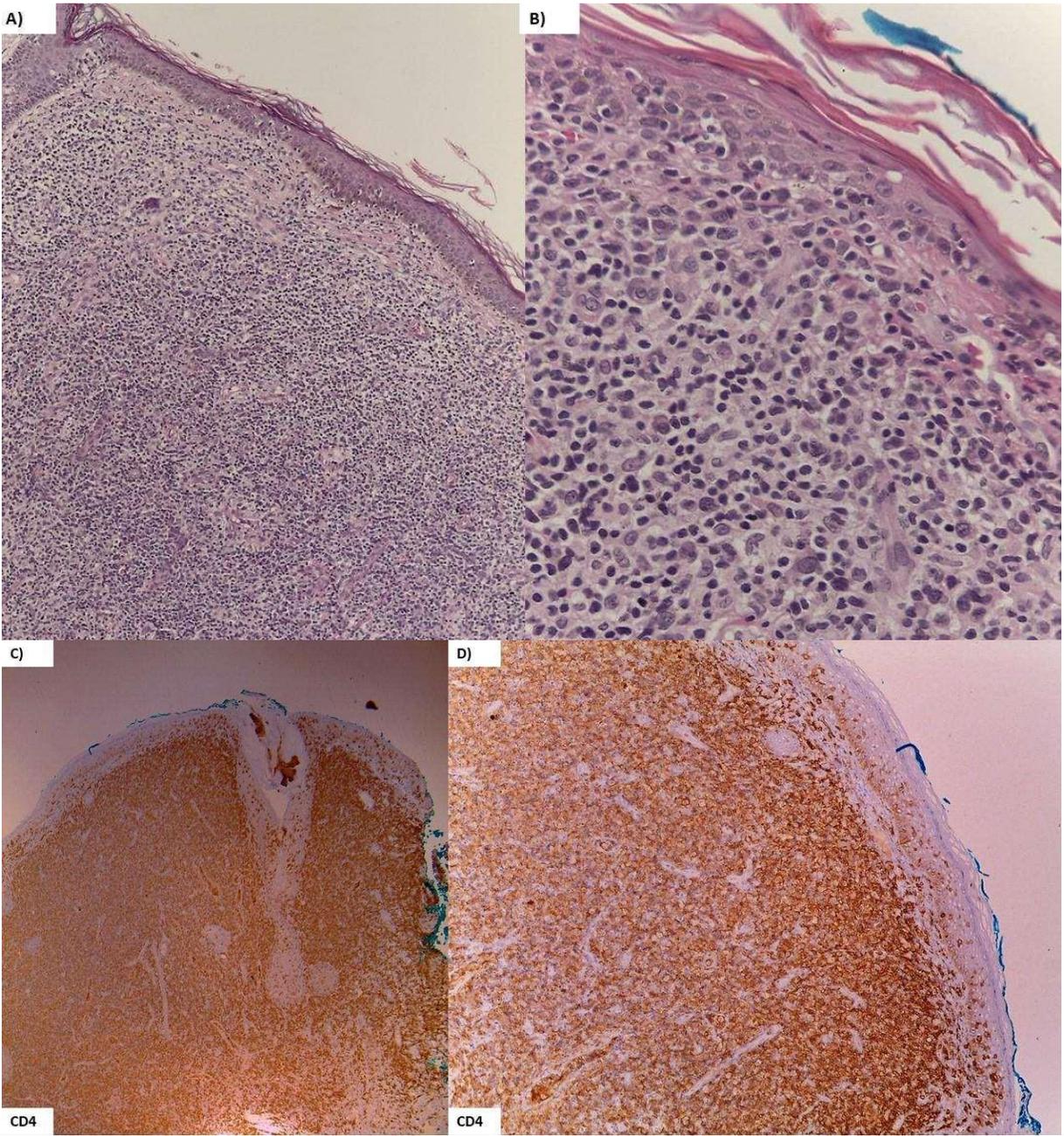


Imagen 3. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina- eosina se observa la infiltración difusa de linfocitos pleomórficos medianos y pequeños en la dermis papilar y reticular. B) Acercamiento 20x se observa en la epidermis presencia de epidermotropismo focal de estos linfocitos con aspecto atípico. C) y D) CD4 marcación para linfocitos T con patrón de reacción membranosa en los linfocitos atípicos se observa de manera focal en la epidermis (epidermotropismo) y difusa e intensa en la dermis papilar y reticular

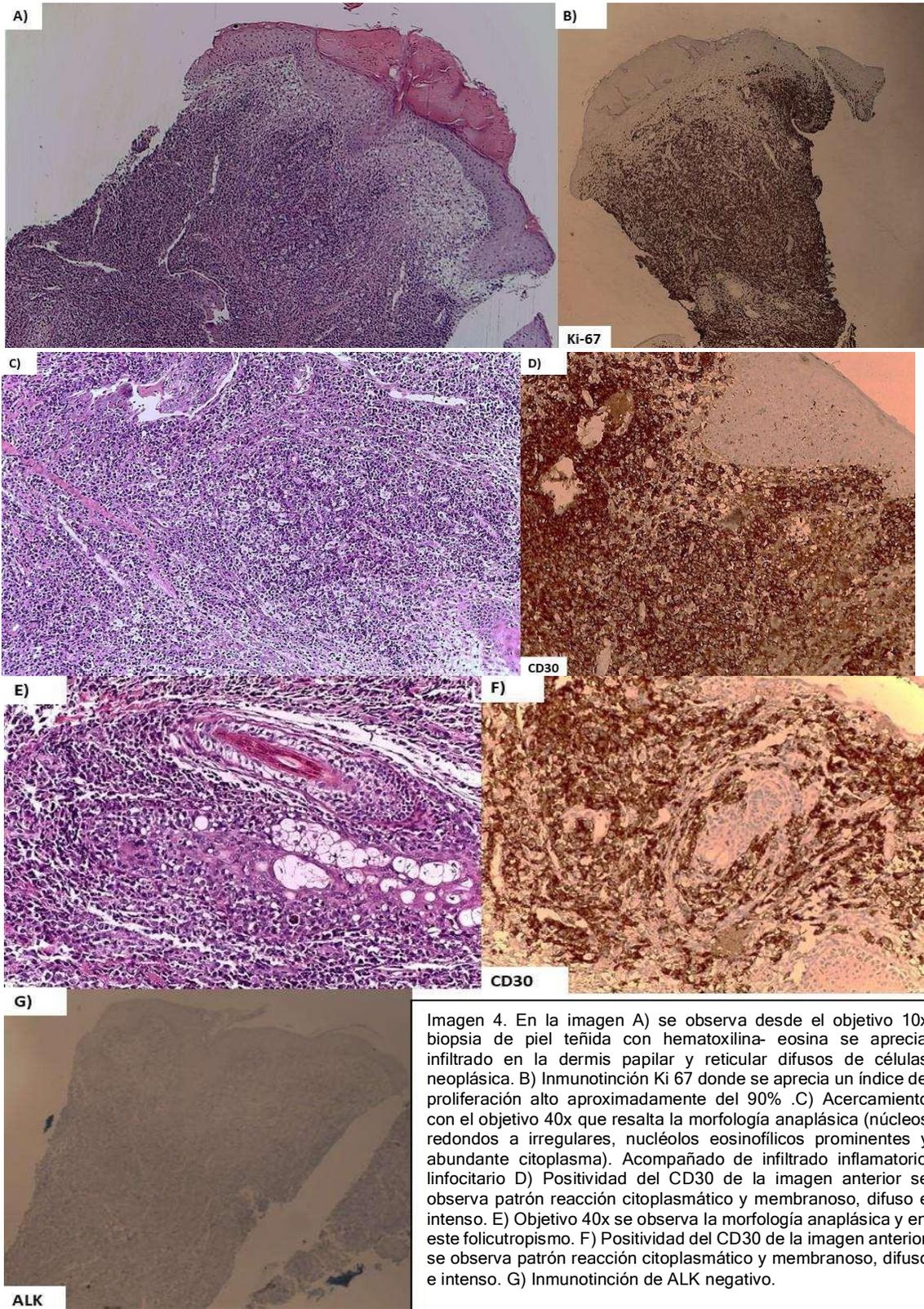


Imagen 4. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina- eosina se aprecia infiltrado en la dermis papilar y reticular difusos de células neoplásica. B) Inmunotinción Ki 67 donde se aprecia un índice de proliferación alto aproximadamente del 90% .C) Acercamiento con el objetivo 40x que resalta la morfología anaplásica (núcleos redondos a irregulares, nucléolos eosinofílicos prominentes y abundante citoplasma). Acompañado de infiltrado inflamatorio linfocitario D) Positividad del CD30 de la imagen anterior se observa patrón reacción citoplasmático y membranoso, difuso e intenso. E) Objetivo 40x se observa la morfología anaplásica y en este foliculotropismo. F) Positividad del CD30 de la imagen anterior se observa patrón reacción citoplasmático y membranoso, difuso e intenso. G) Inmunotinción de ALK negativo.

La prevalencia de linfomas cutáneos de células B de los 12 casos, 7 (58.33%) casos fueron linfomas primario cutáneo difuso de células B grandes, en la mayoría de los casos se observó infiltrado difuso en la dermis papilar y reticular de células grandes poco cohesivas, escaso citoplasma, con cromatina vesicular y nucleolos prominentes. Acompañado de infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y/o de mitosis. Fueron positivos difusa e intensamente al anticuerpo CD20 con patrón de reacción de membrana. Al igual que los anticuerpos fueron positivos BCL6 y BCL2 con patrón de reacción nuclear y citoplasmático respectivamente. La mayoría fueron MUM1 negativo (imagen 5); 3 (25.00%) casos fueron linfoma primario cutáneo de células B centro folicular se caracterizaron en la microscopia de luz por la infiltración de células neoplásicas dispuestas en nódulos infiltrativos, alterando en la mayoría de los casos la arquitectura de la dermis con extensión al tejido celular subcutáneo. Las células neoplásicas fueron de tamaño pequeño con escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos. Fueron positivos para al anticuerpo CD20 con patrón de reacción de membrana. Al igual que los anticuerpos fueron positivos BCL6 y BCL2 con patrón de reacción nuclear y citoplasmático respectivamente. La mayoría fueron MUM1 negativo; Y 2 (16.66%) casos linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo pierna, en ambos casos se observó afectación de la dermis papilar y reticular por dos poblaciones de células neoplásicas dispuestas en laminas con núcleosredondos, no hendidos, con cromatina vesicular y de uno a múltiples nucléolos pequeños (centroblastos) y otras con núcleos grandes, ovalados, con cromatina vesicular y un nucléolo prominente (inmunoblastos)acompañado de un fondo inflamatorio de predominio linfocítico y apoptosis ,mitosis y cariorexis (imagen7).



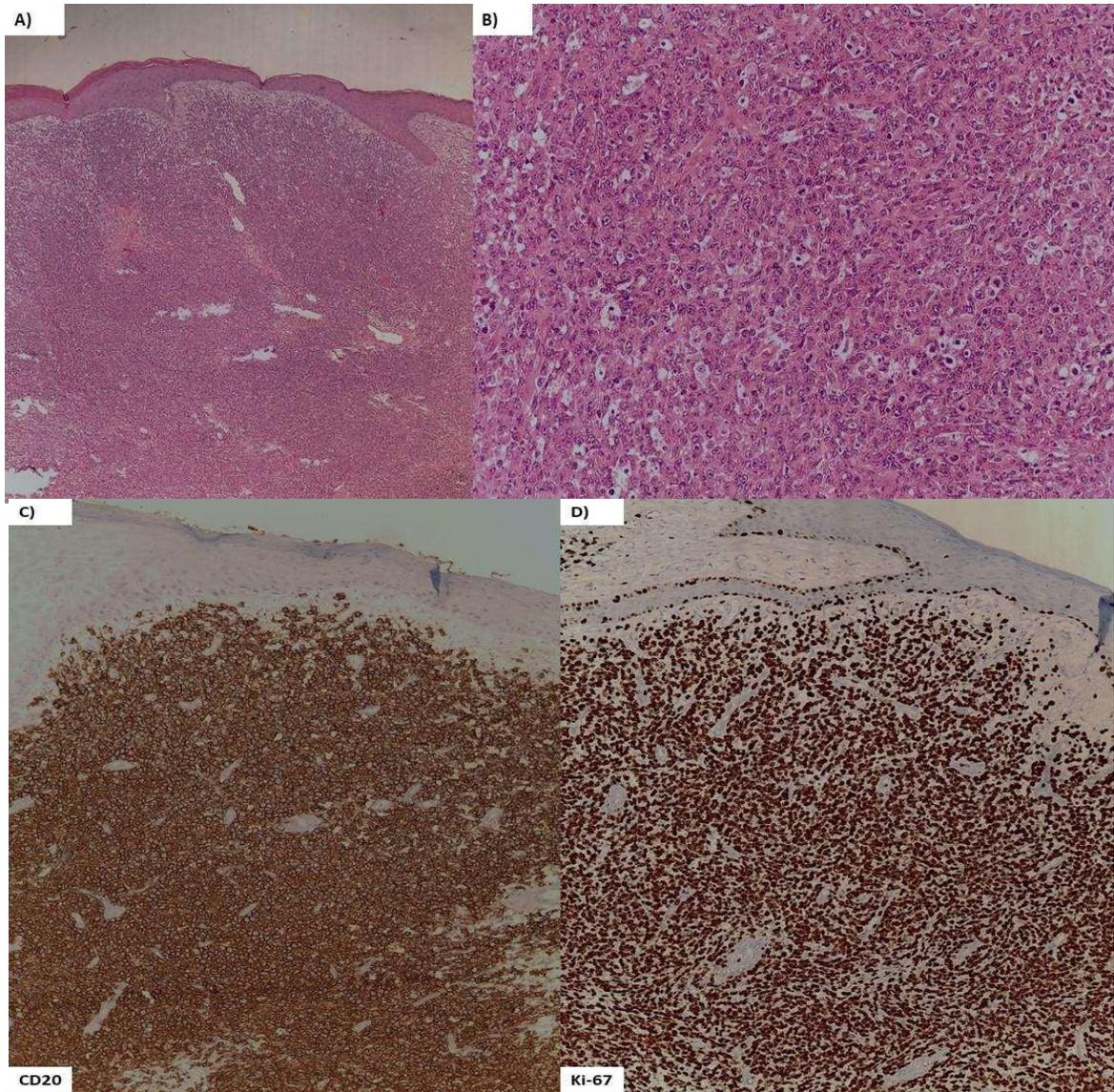


Imagen 5. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina- eosina se aprecia infiltrado en la dermis papilar y reticular difusos de células neoplásicas con patrón de crecimiento difuso. B) Acercamiento con el objetivo 40x se observa células poco cohesivas con núcleos grandes, escaso citoplasma, cromatina vesicular y nucleolos prominentes. Acompañado de infiltrado inflamatorio linfocitario y mitosis. C) Tinción de inmunohistoquímica de anticuerpo CD20 objetivo 10x se observa la positividad difusa e intensa con patrón de reacción de membrana en la dermis papilar y reticular respetando la epidermis. D) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo Ki 67 que indica índice de proliferación, en este fue índice alto del 70%

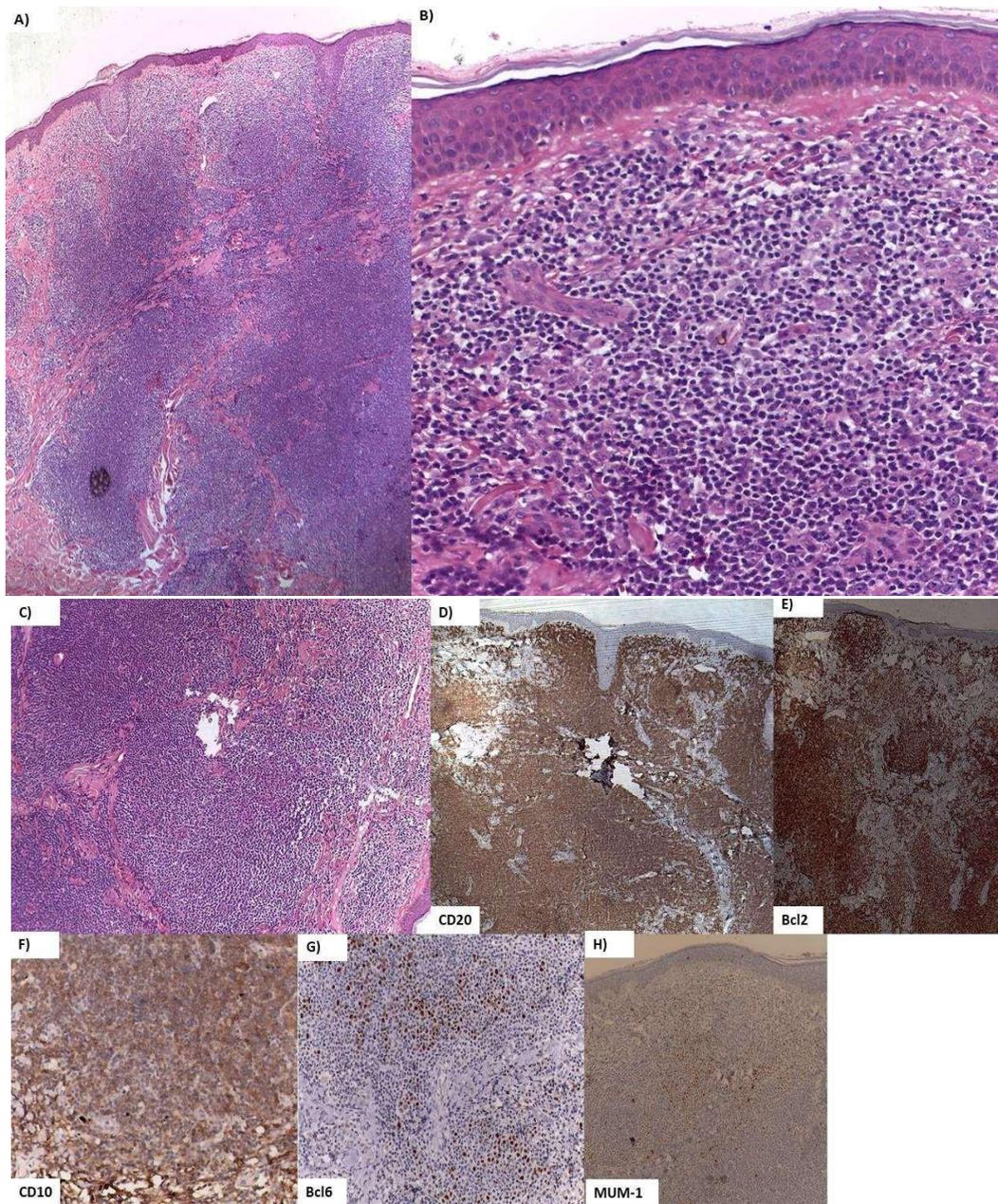


Imagen 6. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina - eosina se aprecia infiltrado en la dermis papilar y reticular de células neoplásicas dispuestas en patrón nodular. B) Acercamiento con el objetivo 40x se observa células con núcleos pequeños e hiper cromáticos, escaso citoplasma, Acompañado de infiltrado inflamatorio linfocitario y mitosis. C) Objetivo 20x resalta el patrón nodular) Tinción de inmunohistoquímica de anticuerpo CD20 objetivo 10x se observa la positividad con patrón de reacción de membrana en la dermis papilar y reticular respetando la epidermis resaltando el patrón nodular. E) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo Bcl2 con patrón de reacción citoplasmático. F) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo CD10 con patrón de reacción membrana. G) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo Bcl6 con patrón de reacción nuclear. H) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo MUM1 fue negativo.

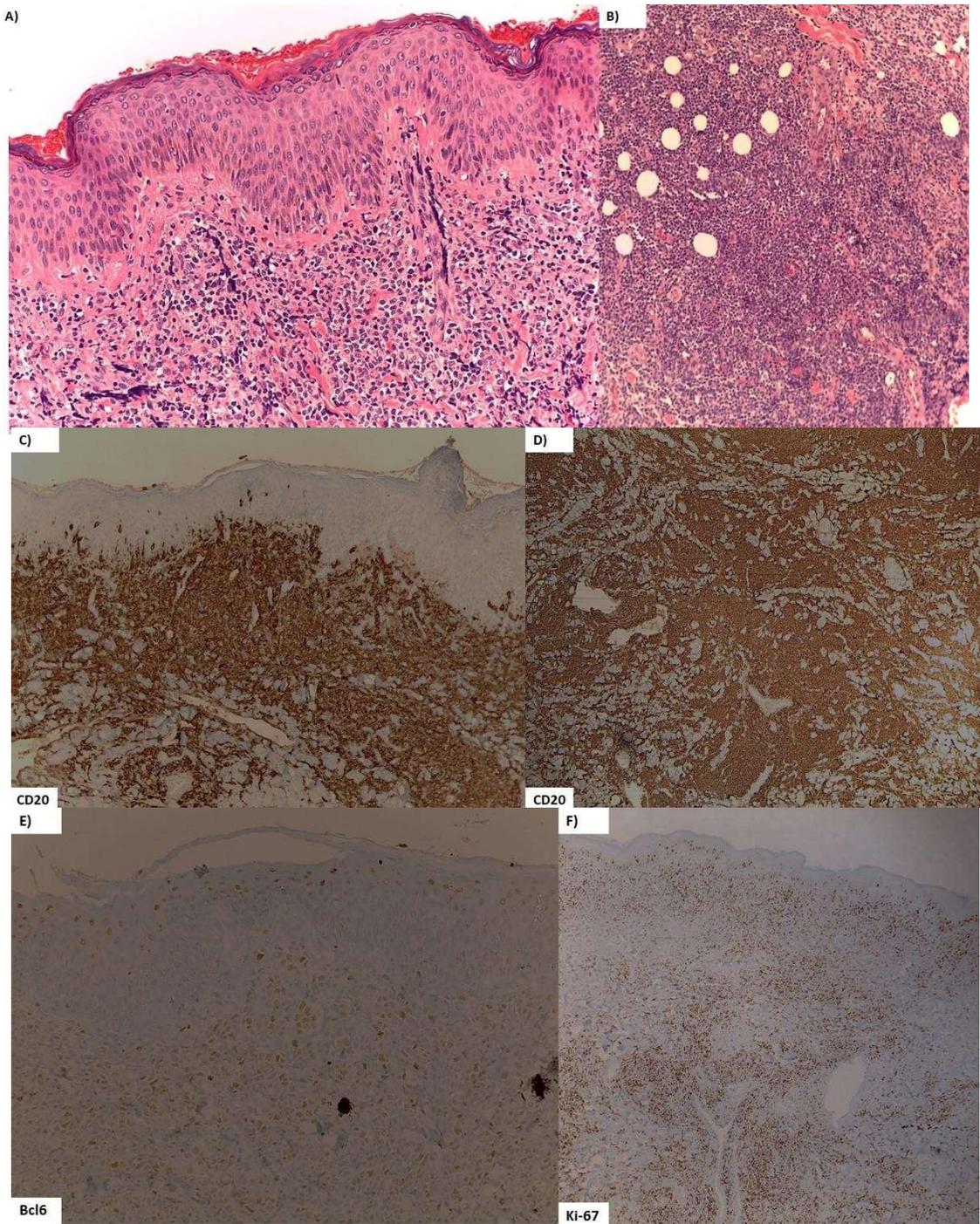


Imagen 7. En la imagen A) se observa desde el objetivo 10x biopsia de piel teñida con hematoxilina- eosina se observa afectación en la dermis papilar y reticular de células neoplásicas dispuestas en patrón difuso. B) Acercamiento con el objetivo 40x se observa células con núcleos redondos, no hendidos, con cromatina vesicular y de uno a múltiples nucléolos pequeños (centroblastos) acompañado de un fondo inflamatorio de predominio linfocítico y apoptosis, mitosis y cariorexis. C-D) Tinción de inmunohistoquímica de anticuerpo CD20 objetivo 10x positividad con patrón de reacción de membrana en la dermis papilar y reticular respetando la epidermis resaltando el patrón difuso. E) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo Bcl6 con patrón de reacción nuclear y débil. F) Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo Ki-67 con índice de proliferación alto.

Tabla2. Descripción del diagnóstico clínico, tiempo de evolución, inmunofenotipo y diagnóstico histopatológico de los años 2017-2022 del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Caso	Diagnóstico clínico	Sexo	Edad	Tiempo de evolución	Inmunofenotipo	Diagnóstico histopatológico con correlación clínica
1	Probable Psoriasis	Masculino	68	No referido	CD3++, CD20- (linfocitos atípicos), CD4++ y CD8-	Micosis fungoide etapa parche
2	Parapsoriasis	Femenino	42	25 años con diagnóstico MF en tratamiento con PUVA	CD4 +++, CD8 ++, CD4:CD8 3:1, CD20 positivo en linfocitos reactivos +	Micosis fungoide etapa parche
3	Papulosis linfomatoide	Femenino	65	2 meses	CD 3 y CD8 (positivo difuso en linfocitos sospechosos) ++, CD 30 - ,Ki 67 25%	Papulosis linfomatoide de tipo b
4	Probable Micosis fungoide	Masculino	66	No referido	CD8++ , CD4 +++, CD4:CD8 3:1 , CD7 + y CD3 +	Micosis fungoide en etapa temprana
5	Probable Psoriasis en placa	Masculino	56	20 años	CD3+++, CD7-, CD8 ++ , CD4 + CD4:CD8 4:1	Micosis fungoide foliculotrópica
6	Eritrodermia en estudio	Femenino	59	No referido	CD7 ++ CD20 ++ , CD3+++, CD5++, CD4 ++ , CD8 ++ y CD163 +++ (histiocitos)	Trastorno linfoproliferativo de células pequeñas - medianas pleomorfas CD4+
7	Linfoma cutáneo zosteriforme	Femenino	77	No referido	ALK- , CD20++++, CD3 ++, CD5++ y BCL2-	Linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular grado 2 con componente difuso (20%)
8	Probable Micosis fungoide	Masculino	38	7 meses post tratamiento con dermatovate de las lesiones iniciales	CD43 ++ , CD5 +++, CD4 ++, CD8 +++, CD7 +++, CD56- y CD20 +	Micosis fungoide en etapa tumoral
9	Lipoma	Femenino	63	No referido	CD3-, CD10 + , CD20 + , Bcl6 + (60%) , MUM1 + (20%) y ciclina d1 -	Linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular grado 1 OMS
10	Micosis fungoide	Masculino	39	No referido	CD7++ CD4 + CD8 ++ CD 20 + CD30 - CD138 +++ en células plasmáticas Kappa ++ Lambda +	Micosis fungoide en etapa tumoral con expresión aberrante de CD20 asociada a proliferación plasmática atípica monoclonal
11	Infiltración por linfoma B de pierna	Femenino	83	6 meses	CD 20++ , CD10 - , BCL6 - y Ki 67 70%	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo pierna
12	Linfoma cutáneo	Femenino	62	1 semana	CD20 +++, CD4 + , CD8- , CD56-, GRZ- ,	Linfoma primario cutáneo difuso de células B

					CD5- , BCL2- , CD30 ++, CD3- , Tdt-	grande de tipo difuso tipo angiocéntrico
13	Micosis fungoide*	Masculino	40	Diagnóstico 2018	CD43 ++ , CD5 +++, CD4 ++, CD8 +++, CD7 +++, CD56- y CD20 +++)	Micosis fungoide en etapa tumoral con expresión aberrante de CD20 asociada a proliferación atípica monoclonal
14	Linfoma difuso de células grandes	Masculino	83	No referido	CD10-, CD20+++. CD30 + focal , BCL2 +++, BCL6 +++, MUM1 +++) y ki 67 80% +++)	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo pierna
15	Probable Micosis fungoide	Masculino	90	10 años	BCL6 + focal , CD20 ++, CD3 ++, MUM1 - , Cadenas ligera Kappa y lambda - y Ki 67 70%	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes
16	Probable Carcinoma epidermoide	Femenino	74	No referido	CD20 +++, CD3- , BCL2- , BCL6 +++, CD30 - y Ki 67 90% +++)	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes
17	Lesión neoplásica	Femenino	93	No referido	BCL6 + focal , CD20 ++, CD3 ++, MUM1 - , Cadenas ligera Kappa y lambda - y Ki 67 70%	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes
18	Sarcoma vs linfoma	Femenino	60	1 mes	CD20 +++, CD3 - , CD4 - , Cd8 - , K67 95% , Bcl2- y Bcl6 ++	Linfoma primario cutáneo de células B difuso de células grande tipo pierna
19	Queratoacantoma vs metástasis	Masculino	85	Tres semanas	ALK - CD4- CD20- Ki 67 80% CD30 95%	Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo
20	Linfoma no Hodgking difuso	Femenino	59	No referido	CD56 - , CD20 +++, Bcl2 ++ BCL6 + Ki 67 70%	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes
21	Probable Micosis fungoide	Masculino	23	1 año y medio	CD3+++ , CD4:CD8 (5:1)+++ , CD7 ++, CD8 ++ , CD30- , CD56 - , granzima b -	Micosis Fungoide en etapa tumoral
22	Linfoma cutáneo de células B	Masculino	84	8 meses	CD10+ , Bcl2 + , CD3- , CD8- , Ki67 60%, Bcl6+ , MUM-1 - , CD4- , CD20 +	Linfoma primario cutáneo de células B centrofolicular
23	Probable pioderma gangrenoso	Femenino	62	2 meses	CD3 - , CD20 +++, CD30 +++) (checar %) , PAX 5 ++ , CD56 - , GRZ - ki 67 60%	Linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo angiocéntrico con extensa necrosis
24	Antecedente de MF 2018 transformación	Masculino	42	2018	CD3 +++) CD4 + CD8 +++) CD20-	Micosis fungoide en etapa tumoral con transformación a células grandes CD30+

					CD30 +++ 95%	
25	Parapsoriasis en placa	Masculino	71	No referido	CD3++ , CD4 +++ , CD7 +/- , CD8 + relacion CD4:CD8 6:1	Micosis fungoide en etapa parche
26	Linfoma cutáneo Pb B	Femenino	45	2 meses	CD4+++ , CD7+++ , CD8+++ , CD56- , Ki67 30% , CD30- , CD138 +++ , CD3 +++ , CD20+++	Trastorno linfoproliferativo de células pequeñas - medianas pleomorfas CD4+
27	Birads 5	Masculino	70	No referido	CD3+ y CD4 +++	Micosis fungoide en estado tumoral
28	Probable micosis fungoide	Femenino	9	5 meses	CD4 ++ , CD8 +++ y CD7 ++ Proporción CD4, CD8 1:4	Micosis fungoide tipo hipopigmentada
29	Probable lesión neoplásica	Femenino	76	3 meses	CD8 + , CD4++ , CD20+ , CD30+++ , Bcl2+ , Bcl6 + , Ki67 90% , ALK-	Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario
30	Micosis fungoide con transformación a células grandes	Masculino	43	Diagnostico desde 2018	CD4 ++ , CD8 +++ , CD20 +++ y CD30 + (5%)	Micosis fungoide en fase tumoral con transformación a células grandes

Tabla3. Topografía y morfología de las lesiones, y etapa clínica de los casos de micosis fungoide diagnosticados en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en los años 2017-2022 (n=13)

Localizaciones de las lesiones	Morfología de las lesiones	Etapa clínica / variante clínica
No referido	No referido	Etapa parche
Tronco anterior y posterior compuestas por hiperpigmentación	Placas con escama fina simétricas	Etapa parche
Miembros pélvicos bilaterales	Múltiples placas infiltradas eritematosas	Etapa temprana
Cabeza, lumbar y glúteo derecho bilateral	Placas eritematosas pruriginosas	Variante foliculotrópica
Lesiones en pierna parte interna, cabeza y región axila	Neoformaciones cupuliformes	Etapa tumoral
Lesiones en piernas, cabeza y región axilar	Neoformaciones cupuliformes	Etapa tumoral
Piel cabelluda y piel retroauricular	Neoformaciones cupuliformes	Etapa tumoral
Tronco anterior y posterior, extremidades superiores e inferiores.	Placas, neoformaciones exofíticas algunas ulceradas.	Etapa tumoral con transformación a células grandes
Extremidad inferior derecha y tronco posterior lado izquierdo	Placas atróficas	Etapa parche
Tórax, abdomen, región lumbar, extremidades proximal	Múltiples pápulas foliculares y placas eritoescamosas hipopigmentadas de diferentes tamaños y pruriginosas	Etapa parche
Extremidad inferior derecha y tronco posterior lado izquierdo	Placas atróficas	Etapa tumoral
Tronco, zona lumbar, abdomen y extremidades	Múltiples manchas hipocrómicas	Variante hipopigmentada
Extremidades superiores y tronco anterior	Placas, costras hemáticas, prurito leve.	Etapa tumoral con transformación a células grandes

Tabla4. Topografía y morfología de las lesiones de linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes diagnosticados en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en los años 2017-2022 (n=7)

Localizaciones de las lesiones	Morfología de las lesiones
Extremidad inferior derecha a nivel de la pierna en tercio medio	Neoformaciones cupuliformes eritematosas y ulceradas
Todo el cuerpo pero predominan lesiones en el tronco posterior	Múltiples placas eritematosas violáceas confluentes
Dermatosis generalizada que respeta mucosas	Múltiples placas eritematosas, nódulos eritematosos
Región submandibular	Lesión ulceración central de 8 cm
Antebrazo izquierdo	No referido
Dorso nasal	No referido
Labio inferior	Dermatosis ulcerada bien delimitada

DISCUSIÓN:

Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo, raros y en México los datos de este grupo de linfomas se encuentran segregadas según la estirpe, grupo de edad o hospitales de segundo o tercer nivel. Este estudio se realizó en una institución de tercer nivel y en un periodo de 6 años (2017-2022) se obtuvo una muestra de 30 casos.

El número de casos obtenidos fue similar a un hospital de segundo nivel en un periodo de 5 años donde el linfoma más frecuente al igual que en el presente estudio fue el tipo T presentándose en 28 (93.33%) de los 30 casos estudiados [8]. Se diagnosticó los linfomas cutáneos primarios tipo T con mayor frecuencia en hombres, a diferencia de ese estudio que se presentó con mayor frecuencia en mujeres [8]

El tipo histológico principal que se encontró fue Micosis fungoide en sus diferentes etapas y variantes clínicas, siendo la etapa tumoral (30.76%) la que con más frecuencia se presentó. A diferencia del estudio mencionado anteriormente el tipo histológico que predominó fue el linfoma extranodal de células T/ NK tipo nasal, seguido de la micosis fungoide [8]

Con respecto a los linfomas B en ese mismo estudio de 30 casos, solo 2 fueron de estirpe B, 1 linfoma primario cutáneo difuso de células grandes y linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo pierna.[8] A diferencia de lo observado en nuestro estudio que fueron 12 casos y 7 casos de linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes 2 casos de linfoma primario cutáneo difuso de células B grande tipo pierna. Además, las mujeres presentaron más este tipo de linfomas a diferencia del estudio mencionado anteriormente.

Se documentó un caso de micosis fungoide variante foliculotrópica en un masculino, esta variante ha sido catalogada como una entidad separada de la forma clásica por sus características clínicas, histológicas y refractariedad al tratamiento. Algunas publicaciones refieren que la micosis fungoide foliculotrópica se presenta principalmente en el sexo femenino. Las lesiones presentan inicialmente un aspecto acneiforme o comedónico, o con milia en placa, pápulas foliculares, queratosis folicular, placas eritematosas, placas papulares o alopecicas (alopecia mucinosa). [19] Las lesiones y topografía fueron similar a las descritas en la literatura.

Se observó un caso de MF variante hipopigmentada en una niña de 9 años, se estima que solo el 5% de todos los casos de MF ocurren en la niñez y la adolescencia; sin embargo, la MF es la causa más común de linfoma cutáneo en este rango de edad. La incidencia de MF en individuos menores de 20 años es baja, pero parece estar aumentando, particularmente el subtipo hipocromía, en pacientes con un fototipo de piel alto. [19]

Uno de los casos presentó cinco biopsias de distintas desde 2018 hasta 2022 donde se observó la transformación de células grandes y con cambios en los fenotipos; En las primeras biopsias (2018-2019) mostró positividad para el anticuerpo CD20 que posteriormente en las últimas dos biopsias fueron negativas y presentó la positividad para CD30. Actualmente se reconoce que los subconjuntos de linfomas cutáneos primarios de células T pueden expresar CD20 como concepto emergente. El análisis de 311 casos de MF transformados del registro del Grupo de estudio de linfoma cutáneo francés encontró que 148 casos mostraban al menos algo de positividad para CD20, pero solo 6 representaban una expresión aberrante en las células T. Hay un número creciente de reporte de casos que describen linfomas y leucemias de células T con expresión de CD20. [20-21] Se ha propuesto que el CD20 es parte del microambiente inflamatorio asociado con el tumor y el papel crítico que juegan en la transición de la etapa indolente a la transformación, donde se describe que las células T neoplásicas están involucradas en la conducción del entorno inflamatorio de antitumoral a pro-tumorigénico por la producción de una amplia variedad de distintas quimiocinas y citocinas. Además, existe la idea que las células T malignas “explotan” las células inmunitarias innatas, como los monocitos y las células dendríticas para proliferar y prolongar su supervivencia. [22]

Dos casos contaban inicialmente con los diagnósticos de reacción predominante de linfocitos T CD4+ y linfoma difuso de células T CD4+ y se le modificó a la nomenclatura actual de trastorno linfoproliferativo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+ (TLP-CTPPM CD4+). Se trata de una

entidad infrecuente incluida por primera vez como entidad independiente en la Clasificación de Neoplasias Linfoides de la OMS-EORTC de 2005 como linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+. Dado su aparente carácter indolente, en la clasificación de 2016 sufrió un cambio de nomenclatura pasando a denominarse TLP-CTPPM CD4+, aún como entidad provisional. Representa aproximadamente el 2% de los linfomas cutáneos, en cuya última clasificación se engloba como entidad provisional. Se cree que esta infradiagnosticado, tiene un pronóstico excelente y responde bien a las terapias dirigidas a la piel. Los médicos deben ser conscientes de esta condición para evitar tratamientos sistémicos agresivos. [23-24] Se observó en la histología los cambios descritos en la literatura infiltrado de linfocitos pleomórficos pequeños y medianos con atipia celular leve-moderada, en ausencia de epidermotropismo evidente pudiendo presentar tropismo por estructuras anexiales. El perfil inmunohistoquímico de estas células es CD3+, CD4+,CD30- y CD8-, pudiendo presentar pérdida variable de marcadores de células T [23]

Con respecto a otros tipos de linfoma de células B, 3 pacientes presentaron linfoma primario cutáneo de células B centro folicular presentaron características histológicas y fenotípicas descritas en la literatura. Se describe un infiltrado dérmico difuso compuesto en gran parte por una población monótona de centroblastos e inmunoblastos, con alta actividad mitótica y mínimo componente T reactivo. Los fenotipos de las células cancerosas son CD20+, CD79a+, bcl2+, CD10-, bcl 6+/-, FOX-P1 y MUM-1/IRF-4 positivos. [25]

Fortalezas del estudio: Aporta información acerca de las características inmunofenotípicas.

Limitaciones del estudio fueron las siguientes: Por el diseño utilizado limita la proposición de relaciones causales. No se tuvo acceso a los expedientes por lo que no se pudo recabar los datos de la progresión clínica, sobre todo de los años 2017 y 2018 por lo que no se pudo realizar las pruebas de estadística inferencial para comparar los fenotipos de los marcadores de inmunohistoquímica con la progresión clínica.

CONCLUSIÓN

En este estudio se describió variantes histológicas y fenotipo que se pueden encontrar en los linfomas cutáneos primarios. En general se trata de una neoplasia rara que a pesar de estudiar 6 años la muestra fue de 30 años y se reportó el linfoma primario cutáneo tipo T, como la variante histológica más frecuente. Los datos epidemiológicos obtenidos contribuyen a mejor conocimiento para las estadísticas nacionales. Se observó el caso de la presencia de fenotipos aberrantes CD20 positivo. Y surge, como propuesta el realizar una descripción a mayor detalle acerca del microambiente de los linfomas T, ya que, la presencia de este fenotipo implica un rol importante en el desarrollo de la transformación a células grandes y progresión clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 ; 133(16):1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268.
2. Phyo ZH, Shanbhag S and Rozati S . Update on Biology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front. Oncol*. 2020 ;10:765. doi: 10.3389/fonc.2020.00765
3. Lai P, Wang Y. Epigenetics of cutaneous T-cell lymphoma: biomarkers and therapeutic potentials. *Cancer Biol Med*. 2021;18(1):34-5.
4. Juárez-Villegas L, Díaz-Salazar Y, Palomo-Collí M, Vega-Real E, Moctezuma-Juan O. Linfomas cutáneos: serie de casos en México. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2020 ; 77(2): 90-93.
5. Landgrave-Gómez I, Ruiz-Arriaga LF, Toussaint-Caire S, Vega-Memije ME, Lacy-Niebla RM. Epidemiological, clinical, histological, and immunohistochemical study on hypopigmented epitheliotropic T-cell dyscrasia and hypopigmented mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2019 . doi: 10.1111/ijd.14501.
6. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol*. 2021;39 (1) :46-51. doi: 10.1002/hon.2850.
7. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 ;108(3):192-208. doi: 10.1016/j.ad.2016.08.009
8. UribeFranco RC, Puebla-Miranda M. Prevalencia de linfoma cutáneo atendido en el servicio de Dermatología de un hospital de segundo nivel en México. *Med Int Méx* 2022; 38 (3): 526-537.
9. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Sep-Oct;28(5):568-74. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.04.005.
10. Mahalingam, Meera MBBS, MD, PhD, FRCPath*; Reddy, Vijaya B. MD†. Mycosis Fungoides, Then and Now... Have We Travelled?. *Advances In Anatomic Pathology*. 2015 ;22(6) : 376-383 doi: 10.1097/PAP.0000000000000092
11. Selva R, Violetti SA, Delfino C, Grandi V, Cicchelli S, Tomasini C, Fierro MT, Berti E, Pimpinelli N, Quaglino P. A Literature Revision in Primary Cutaneous B-cell Lymphoma. *Indian J Dermatol*. 2017 ;62(2):146-157. doi: 10.4103/ijd.IJD_74_17.
12. Rao AG, Naresh M, Sindhuja B, Pranaya B, N Sindhu V, Shreeja V. Idiopathic Cutaneous Pseudolymphoma. *Indian J Dermatol*. 2022 ;67(6):837. doi: 10.4103/ijd.ijd_518_22.
13. Romero-Pérez D, Blanes Martínez M, Encabo-Durán B. Cutaneous Pseudolymphomas. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):640-51. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.05.003.
14. Hope CB, Pincus LB. Píimaíy cutaneous B-cell lymphomas with laíge cell píedominance-píimaíy cutaneous follicle centeí lymphoma, diffuse laíge B-cell lymphoma, leg type and intiavasculaí laíge B-cellymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Jan;34(1):85-98. doi: 10.1053/j.semmp.2016.11.006.
15. Pulitzer M. Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2017 ;37(3):527-546. doi: 10.1016/j.cll.2017.06.006.
16. Pujol RM, Gallardo F. Cutaneous Lymphomas - Part I: Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome, and CD30+ Cutaneous Lymphoproliferative Disorders. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 ;112(1):14-23. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.003.
17. Gallardo F, Pujol RM. Genetics Abnormalities with Clinical Impact in Primary Cutaneous Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(20):4972. doi: 10.3390/cancers14204972.
18. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al . Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3766-73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142..
19. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012 ;87(6):817-28;

quiz 829-30. doi: 10.1590/s0365-05962012000600001.

20. Keeling BH, Gavino ACP, Admirand J, Soldano AC. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2017;44(11):944-947. doi: 10.1111/cup.13011.

21. Hagen JW, Schaefer JT, Magro CM. CD20+ mycosis fungoides: a report of three cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(8):833-41. doi: 10.1097/DAD.0b013e31827b9450.

22. Nielsen P, Eriksen J, Sørensen M, Wehkamp U, Lindahl L, Bzorek M, et al. Role of B-cells in mycosis fungoides. *Acta Dermato Venereologica.* 2021;101(3). doi:10.2340/00015555-3775

23 Ponce, S., Peñate, Y., & Montenegro, T. Trastorno linfoproliferativo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+ coincidente en dos hermanas. *ActasDermoSifiliográficas.*2020. doi:10.1016/j.ad.2018.09.020.

24. Keeling BH, Gavino ACP, Admirand J, Soldano AC. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2017 ;44(11):944-947. doi: 10.1111/cup.13011.

25. Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol.* 2020 May 27; 10:651. doi: 10.3389/fonc.2020.00651