



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

**Inmunohistoquímica en dermatopatología. Un estudio retrospectivo del uso
y utilidad de esta técnica de diagnóstico.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. BEATRIZ ANGÉLICA HIDALGO BARBOSA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DERMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS
DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN

NO. DE REGISTRO

170.2017

CD. MX.

MAYO DE 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 RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR
JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

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

COLABORADORES DE LA TESIS

DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN

JEFE DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DEL SERVICIO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA.

ASESOR DE TESIS

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR

JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

DRA. MARÍA TERESA BARRÓN TAPIA

DERMATÓLOGA ADSCRITA

DRA. NANCY LIBERTAD CHÁVEZ GÓMEZ

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

AGRADECIMIENTOS

A mi madre **Juana Barbosa Mendoza** por todo el apoyo incondicional y su cariño que me han brindado durante toda mi vida y carrera, por su enseñanzas y otorgarme la mejor herencia que pudo haberme dado: mi educación.

A mi esposo **Tomás Enrique Bastida Velasco** por su amor, apoyo y compañía durante todos estos años juntos, y por sus desveladas a mi lado para la realización de este trabajo.

A **Valentina** mi hija por darme día a día esa sonrisa que nos llena la vida, convirtiéndose en el mayor estímulo de nuestras vidas.

A mi hermana Norma Leticia Hidalgo Barbosa por estar siempre conmigo y por su apoyo.

A todos mis compañeros de especialidad, en especial a Paola y Nathalie por estos 3 años de maravillosa convivencia.

A todos mis profesores por la oportunidad de 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	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
6. HIPÓTESIS	19
7. MATERIAL Y MÉTODOS	20
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
9. RESULTADOS	26
10. DISCUSIÓN	32
11. CONCLUSIÓN	34
12. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico histopatológico de las enfermedades de la piel por histopatología con tinciones convencionales, es en ocasiones, un reto diagnóstico. La inmunohistoquímica es actualmente una herramienta diagnóstica de gran utilidad para nuestra práctica diaria. En el Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos ha operado por más de diez años un laboratorio de esta técnica diagnóstica, en esta investigación se describen las enfermedades que requirieron más frecuentemente el uso de inmunohistoquímica para su diagnóstico y los marcadores empleados, así como su frecuencia de utilización.

2. MARCO TEÓRICO

La dermatopatología es la rama de la histopatología que se ocupa del estudio de las enfermedades de la piel, mucosas adyacentes, anexos cutáneos y tejido celular subcutáneo, mediante técnicas histológicas, histoquímicas, inmunológicas y otras técnicas relacionadas. ⁽¹⁾ Es indiscutible la importancia de la dermatopatología para fundamentar un diagnóstico, en algunas enfermedades cutáneas se requiere de un estudio histológico para saber de qué se trata, ya que en la Dermatología existen enfermedades cuyo diagnóstico es puramente clínico, pero otros son estrictamente histológicos, así como otros tantos se harán por correlación clínico-patológica. ⁽²⁾

La inmunohistoquímica (IHQ) es una técnica de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos evidenciándolos con anticuerpos específicos marcados. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los correspondientes antígenos, y la reacción se hace visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración. ⁽³⁾

La dermatopatología incluye una larga lista de entidades, algunas con una histología muy similar. La inmunohistoquímica representa una importante herramienta de ayuda en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico de muchas de las neoplasias cutáneas, convirtiéndose en una herramienta fundamental en la dermatopatología ^(3,5), actualmente existe una vasta literatura apoyando la utilidad de la IHC como técnica para mejorar la dermatopatología. ⁽⁴⁾

De una manera resumida se puede decir que en la actualidad la utilización de técnicas de inmunohistoquímica va dirigida a: ⁽³⁾

- Determinar la estirpe o diferenciación de una neoplasia.
- Precisar el pronóstico de la neoplasia.
- Diferenciar procesos neoplásicos benignos de malignos.
- Establecer la arquitectura molecular de un tejido.
- Detectar agentes infecciosos en las células o tejidos.

Los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en dermatopatología son:

C. MARCADORES DE ESTIRPE EPITELIAL

MARCADOR	DESCRIPCIÓN DEL MARCADOR	UTILIDAD
P63	Proteína miembro de la familia p53 de genes supresores tumorales. Capacidad de actuar como factor de transcripción regulando el ciclo celular. Se expresa intensamente en el núcleo de las células basales y suprabasales de la epidermis, así como en el de las células mioepiteliales que rodean los ovillos secretores de las glándulas ecrinas y apocrinas	Melanoma fusocelular Leiomiosarcoma cutáneo Carcinomas anexiales cutáneos
Antígeno epitelial de membrana (EMA)	Proteína glucosilada que se expresa en la superficie de varios epitelios glandulares y sus neoplasias. En la piel normal se ha demostrado su presencia en las glándulas sebáceas, tanto en el ducto excretor como en los sebocitos, también es positivo en las células plasmáticas	Neoplasias de glándulas sebáceas Enfermedad de Paget extramamaria Mesoteliomas

Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Proteína glucosilada se encuentra presente en glándulas ecrinas (porción secretora y excretora) y apocrinas (porción excretora), pero no en glándulas sebáceas	Adenocarcinomas Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria
Calretinina	Proteína fijadora de calcio de 32-kDa. Su principal función es la de actuar como cerradura, previniendo la excesiva acumulación de calcio intracelular. Se expresa en la vaina radicular externa del folículo piloso, en el conducto sebáceo y porción secretora de glándulas ecrinas.	Tumor mixto ecrino Queratoacantoma Carcinoma espinocelular

B. MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN MESENQUIMAL

MARCADOR	DESCRIPCIÓN DEL MARCADOR	UTILIDAD
Vimentina	Presente en prácticamente todas las células embrionarias, se mantiene en células mesenquimales. En piel normal se expresa en melanocitos de la unión dermoepidérmica fibroblastos, vasos sanguíneos y linfáticos, músculo liso de la dermis y los adipocitos de la hipodermis. Resulta útil para demostrar diferenciación mesenquimal o para apoyar el diagnóstico de diferenciación melanocítica en melanomas amelanóticos pobremente diferenciados	Sarcomas Melanomas Mesoteliomas Gliomas

C. MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN MUSCULAR

MARCADOR	DESCRIPCIÓN DEL MARCADOR	UTILIDAD
Actina	Se expresa en el músculo liso es por tanto un marcador muy sensible para detectar diferenciación hacia músculo liso y miofibroblástica en tumores cutáneos	Neoplasias fusocelulares de la dermis
Desmina	Filamento intermedio que se encuentra en las células de origen muscular. Se considera específica de diferenciación muscular, especialmente hacia músculo esquelético o estriado e identifica tanto tumores benignos como malignos	Leiomiomas Rabdomiomas Leiomiosarcomas Rabdomiosarcomas
Miogenina	Proteína humana con un importante papel en la regulación de la diferenciación del tejido muscular. Su expresión está restringida a las células de músculo esquelético y parece ser inversamente proporcional al grado de	Rabdomiosarcomas Miofibromatosis infantil

	diferenciación celular	Leiomiomas
Miosina	Proteína fibrosa implicada en la contracción muscular en interacción con la actina. Es la proteína más abundante del músculo esquelético, ya que representa entre el 60 y 70% de las proteínas totales del músculo	Diferenciación entre músculo liso y estriado

D. MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN ENDOTELIAL

MARCADOR	DESCRIPCION DEL MARCADOR	UTILIDAD
CD31	Glucoproteína transmembrana que se expresa en todos los endotelios continuos así como en las células endoteliales discontinuas de los vasos linfáticos y en macrófagos y plaquetas. Resulta el marcador más sensible y específico para establecer diferenciación endotelial	Tumores vasculares benignos Hemangioendeliomas Angiosarcomas Útil para evaluar la angiogénesis tumoral
CD34	Se encuentra en las células endoteliales, células precursoras del sistema hematopoyético y fibroblastos. Se emplea principalmente como marcador endotelial y en el diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas. se ha propuesto también su utilidad para diferenciar histopatológicamente un tricoblastoma de un carcinoma basocelular, positivo en el tricoblastoma.	Neoplasias endoteliales benignas o malignas Sarcoma de Kaposi Dermatofibrosarcoma protuberans Leiomiomas Pápula fibrosa nasal Neurofibroma Tricoblastoma Tricolemoma Tricolemoma desmoplásico
WT-1 (Wilms' tumor 1 protein)	Participa en la regulación de la transcripción. Resulta de gran utilidad como marcador para diferenciar neoplasias vasculares de malformaciones vasculares, resulta negativo en las células endoteliales no proliferantes de malformaciones vasculares, también se expresa en el citoplasma de los melanocitos proliferantes tanto de nevos melanocíticos como de melanomas, pero la tinción es más intensa en el citoplasma de las células neoplásicas	Hemangiomas capilares Melanoma

Podoplanina	Sialoglucoproteína de superficie que se detecta en diversos tipos celulares, incluyendo el endotelio linfático. Como marcador endotelial se expresa en el citoplasma de las células del endotelio linfático del tejido sano y de malformaciones linfáticas	Sarcoma de Kaposi Angioendotelioma papilar intralinfático (PILA) Hemangioendotelioma epiteliode Angiosarcomas cutáneos
Lyve-1	Receptor de hialuronidasa cuya expresión está prácticamente limitada al endotelio linfático. Se expresa en ambas superficies, luminal y abluminal del endotelio linfático, identifica linfangiogénesis por lo que tiene valor pronóstico y diagnóstico	Sarcoma de Kaposi Angioendotelioma papilar intralinfático (PILA) Hemangioendotelioma epiteliode Angiosarcomas cutáneos
Prox-1	Factor de transcripción nuclear que desempeña un papel fundamental durante la linfangiogénesis embrionaria. Resulta muy útil en la diferenciación de células endoteliales linfáticas de células endoteliales sanguíneas.	Neoplasias y malformaciones vasculares
VEGF3	Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular. Este marcador posee una relativa especificidad para el endotelio linfático	
GLUT-1	Anticuerpo similar al transportador de glucosa en los hematíes que tiñe la membrana citoplasmática de células endoteliales. Es especialmente útil en la identificación de la célula endotelial proliferante	Hemangiomas infantiles

E. MARCADORES NEUROECTODERMICOS

MARCADOR	DESCRIPCIÓN DEL MARACADOR	UTILIDAD
Proteína S-100	Proteína ácida que debe su nombre a su solubilidad en sulfato de amonio al 100%. Está distribuida ampliamente en el sistema nervioso central y periférico y también está presente en algunos tejidos no neurales.	Nevos melanocíticos Melanomas Tumores mioepiteliales Tumores de la vaina nerviosa de nervios periféricos
Melan A	Componente de la membrana del premelanosoma. Es un antígeno de	Melanoma

	diferenciación melanocítica, que se expresa tanto en melanocitos normales como en las células proliferantes de nevos melanocíticos y melanomas. Las únicas neoplasias melanocíticas que no son identificables con el Melan-A son el melanoma desmoplásico y algunos melanomas de células fusiformes	Ganglio centinela de melanoma
HMB-45	Anticuerpo monoclonal dirigido contra una glucoproteína componente del premelanosoma. Identifica melanocitos activados, melanocitos inmaduros y melanocitos intraepidérmicos, pero resulta negativo en melanocitos adultos. es el marcador más sensible de proliferaciones melanocíticas. sin embargo, puede ser también positivo en lesiones no melanocíticas que contengan premelanosomas fagocitados	Melanoma Nevo de Spitz Nevo azul Nevo displásico Metástasis de melanoma Queratosis actínicas pigmentadas
MitF-1	Proteína nuclear implicada en el desarrollo embriológico de los melanocitos y en la regulación de la síntesis melanina	Metástasis de melanoma
Sox-10	Factor de transcripción de la cresta neural que parece ser crucial para la diferenciación, maduración y mantenimiento de estas células pluripotenciales hacia la formación de células de Schwann y de melanocitos	Neoplasias melanocíticas Shwannoma Neurofibroma Tumores malignos de la vaina del nervio periférico Ganglioneuroma Neuroblastoma
PGP 9.5	Proteína de función desconocida que está presente en prácticamente todos los componentes celulares del sistema nervioso central y periférico y en muchas células neuroendocrinas. Útil por tanto como marcador neuronal en el estudio de síndromes degenerativos nerviosos	Neurotecoma celular

F. MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA

MARCADOR	. DESCRIPCIÓN DEL MARCADOR	UTILIDAD
Cromogranina (CHR)	Proteína asociada a los gránulos de neurosecreción cuya función exacta se desconoce. Está presente en una gran variedad	Carcinoma de células de Merkel

	de células endocrinas y en las neuronas.	Metástasis cutáneas de tumores neuroendocrinos
Enolasa	Se expresa principalmente en neuronas, células neuroendocrinas, células ganglionares del tracto gastrointestinal y fibras nerviosas. su utilidad diagnóstica es muy limitada dada su baja especificidad	Tumores neuroendocrinos
Sinaptofisina	Glucoproteína transmembrana que se expresa en la mayoría de células neuronales, neuroendocrinas y sus neoplasias.	Tumores neuroendocrinos y sus metástasis

G. MARCADOR DE PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS

MARCADOR	DESCRIPCION DEL MARCADOR	UTILIDAD
CD 45	Glicoproteína transmembrana con actividad tirosin fosfatasa, se expresa tanto en células leucocitarias de la serie mieloide como en algunas células de la serie linfoide, así como en las neoplasias hematológicas.	Leucemia mieloide Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Mieloma múltiple

H. MARCADOR DE LINFOCITOS B

MARCADOR	DESCRIPCION DEL MARCADOR	UTILIDAD
CD20	Marcador específico de células B. Se expresa en el 98% de linfomas de células B	Linfomas de células B
CD79	Precede a la expresión de CD20 y desaparece después de la expresión de CD20	Neoplasias de linfocitos B
MUM1/IRF4	Proteína nuclear limitada a las células de linaje linfocítico y melanocítico. Se trata de un marcador de células B posfoliculares y de células activadas, especialmente útil en la caracterización de la histogénesis de los linfomas B de células grandes.	Mieloma múltiple Linfoma B difuso de células grandes Linfoma B primario tipo pierna
<i>Bcl6</i>	Protooncogén que se expresa en las células B de los centros germinales normales de la amígdala y en los linfomas relacionados	Linfoma de célula grande tipo B Linfoma de Burkitt

		Linfoma B cutáneo centrofolicular.
<i>Bcl2</i>	Proteína inhibidora de la apoptosis se expresa en la mayoría de células T, pero no se expresa en los linfocitos B normales activados	Linfoma Cutáneo Centrofolicular (LCCB) B de zona marginal LCCB tipo pierna Linfoma B folicular
CD10	Glicoproteína que se expresa en la superficie celular.	Linfoma de Burkitt Linfomas del centro folicular Linfoma difuso de célula grande Linfomas del manto
CD23	Receptor de baja afinidad de la IgE y se cree participa en la activación de linfocitos B. Se expresa en linfocitos B maduros, linfocitos B maduros de zona del manto y, en bajos niveles, en linfocitos T, linfocitos (asesinos naturales) NK, células de Langerhans y plaquetas	Linfomas de células del manto

I. MARCADOR DE LINFOCITOS T

MARCADOR	DESCRIPCION DEL MARCADOR	UTILIDAD
CD4	Marcador de células T cooperadoras	Linfoma T periférico Micosis fungoide Síndrome de Sezary Linfoma TCD4+ Linfoma T HTLV1+
CD8	Marcador de células T citotóxicas y de algunas NK	Linfoma epidermotropo de células CD8+
CD43	Anticuerpo que marca células T normales y neoplásicas	Linfomas T Linfomas B de zona marginal

CD56	Molécula de adhesión de células nerviosas que se expresa también en células NK	Linfoma de células T/NK de tipo nasal extranodal
CD25	Proteína transmembrana que está presente en los Linfocitos T y B activados, algunos timocitos, células precursoras mieloides y oligodendrocitos.	Neoplasias de células B Linfoma T HTLV1+ Micosis fungoide

J. ANTICUERPOS UTILIZADOS EN LA IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS EN INFECCIONES CUTÁNEAS

Solo un pequeño grupo de estos marcadores son realmente útiles, ya que habitualmente otros métodos diagnósticos como el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son de mayor rendimiento diagnóstico

MARCADOR	DESCRIPCIÓN DEL MARCADOR	UTILIDAD
Proteína latente de membrana del virus Epstein-Barr (LMB-EBV)	Marcador útil para demostrar el material genómico del virus de Epstein Barr	Linfoma de Hodgkin Leucoplasia oral vellosa
Anticuerpo anti-virus herpes 8 (HHV8)	Permite la detección del antígeno nuclear latente del HHV8	Sarcoma de Kaposi Enfermedad de Castleman sistémica
Anticuerpo policlonal antitreponemas	Permite la identificación mediante inmunohistoquímica del agente etiológico de la sífilis, el <i>Treponema pallidum</i> (<i>T. pallidum</i>), sobre tejido fijado en formol e incluido en parafina, proporcionando mayor sensibilidad y especificidad	Sífilis

La inmunohistoquímica es una técnica consolidada que continúa progresando con la incorporación de nuevos anticuerpos y enriquece al campo de la dermatopatología, proporciona información nueva para el diagnóstico. Es de gran utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos en donde se solicita.^(6,7) Su uso debe ser optimizado y adecuado al diagnóstico de sospecha de acuerdo a la clínica y la observación histológica inicial.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el diagnóstico histopatológico realizado con hematoxilina y eosina en ocasiones es imposible diferenciar entre dos tipo de lesiones parecidas, por lo que el estudio de inmunohistoquímica es una herramienta que nos permite tener una certeza diagnóstica, en nuestro hospital se ha utilizado esta técnica durante 10 años por lo que se plantea conocer ¿Cuáles son los marcadores de inmunohistoquímica mayormente utilizados en el estudio dermatopatológico en el periodo comprendido entre enero 2006 a diciembre 2016?

4. JUSTIFICACIÓN

La inmunohistoquímica representa una herramienta para el diagnóstico de muchas de la enfermedades cutáneas, es la mejor técnica para determinar el origen de un tejido y constituye en la actualidad una herramienta diagnóstica fundamental en algunas enfermedades de la piel. En nuestro hospital se ha utilizado la inmunohistoquímica por más de 10 años, ha sido útil para el diagnóstico final por ofrecer datos para el diagnóstico final ya que ofrece una gama de información adicional para el diagnóstico. Es de nuestro interés saber que tanto se ha requerido para el diagnóstico diferencial de enfermedades cutáneas con histopatología similar.

5. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Describir cuáles son los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en el diagnóstico de enfermedades cutáneas realizados en las biopsias de piel procesadas con esta técnica en el servicio de patología del Hospital de Enero 2006 a Diciembre del 2016

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar que marcadores de inmunohistoquímica son los de mayor relevancia en dermatología.
- Contar con una base de datos con las variables de interés.
- Aplicar a dichos datos en estadística descriptiva.
- Describir las patologías que requieren el uso de inmunohistoquímica para confirmar su diagnóstico.

6. HIPÓTESIS

CAUSALIDAD

Conocer los marcadores de inmunohistoquímica utilizados para el diagnóstico de patologías cutáneas, tendrá relevancia para su utilización en futuros estudios de histopatología.

NULA

Conocer los marcadores de inmunohistoquímica utilizados para el diagnóstico de patologías cutáneas no tendrá relevancia para su utilización en futuros estudios de histopatología.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Del archivo y base de datos del Servicio de Anatomía Patológica se analizaron los resultados de las biopsias cutáneas que requirieron de estudio de inmunohistoquímica para su diagnóstico, durante el periodo de enero 2006 a Diciembre 2016 del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Las biopsias de piel se obtuvieron en el servicio de dermatología por 3 Dermatólogos certificados y 11 residentes de dermatología. Estas biopsias fueron procesadas por patólogos y residentes de patología del mismo hospital.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Biopsias de piel que fueron procesadas por inmunohistoquímica para diagnóstico estudiadas en el Hospital Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016
2. Que cuenten con los siguientes datos
 - Folio con el que procesó
 - Edad en años del paciente
 - Genero del paciente
 - Diagnóstico clínico e 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

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica

Los datos que serán recolectados de cada caso se muestran en el anexo (1), serán los siguientes:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad en años cumplidos al momento de 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 Carcinoma de células de Merkel 1 Histiocitoma 2 Melanoma 3 Linfoma cutáneo 4 Piel con tumor 5 Lepra tuberculoide 6 Discromía cutánea 7 Dermatofibrosarcoma protuberans 8 Rinoescleroma en piel 9 Papulosis linfomatoide 10 Tumor glómico 11 Neurofibroma 12 Schwannoma 13 Adenocarcinoma 14 Enfermedad de Bowen 15 Pseudolinfoma 16 Carcinoma epidermoide 17 Histiocitosis x 18 Sarcoma 19 Parapsoriasis 20 Dermatitis granulomatosa 21 Cuerno cutáneo 22 Micosis fungoide 23 Glomangioma 24 Fibromixoma 25 Carcinoma basocelular 26 Queratosis seborreica 27 Nevo de spitz 28 Leucemia 29 Cáncer neuroendocrino 30 Carcinoma metastásico 31 Pitiriasis liquenoide 32 Enfermedad de Rosai Dorfman 33 Carcinoma de mama 34 Lesion melanocítica 35 Nevo melanocítico 36 Plasmocitoma 37 Liquen amiloide 38 Carcinoma sarcomatoide 39 Léntigo maligno 40 Hidroadenoma 41 Tricoepitelioma 42 Verruga plantar	Cualitativa nominal
---------------------	---	--	---------------------

		43 Amiloidosis 44 Mastocitosis 45 Síndrome de Sweet 46 Infección por VPH 47 Melanosis 48 Neoplasia intraepitelial 49 Quiste triquilemal 50 Queratosis actínica 51 Reacción a modelantes 52 Sarcoma de Kaposi 53 Neurofibroma 54 Condiloma 55 Angiosarcoma 56 Tumor indiferenciado 57 Verruga genital 58 Melanoniquia 59 Púrpura 60 Papulosis bowenoide 61 Fibroma 62 Liquen plano 63 Eritrodermia 64 Angioqueratoma 65 Onicomatricoma	
Marcador de inmunohistoquímica realizado	Inmuntinción que se se realizo para demostrar la variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos evidenciándolos con anticuerpos específicos marcados	0 CKB 1 CK7 2 CK20 3 CD45 4 SNF 5 AEM 6 CD34 7 HMB45 8 CD3 9 CD20 10 CKL 11 CKH 12 S100 13 RE 14 RP 15 HER2 16 CD30 17 Ki67 18 CD45 19 Miogenina 20 DES (desmina) 21 P63 22 P16 23 BCL-2 24 ACE 25 CKH (Citoqueratina de alto peso molecular) 26 BCL-6 27 Kappa	Cualitativa nominal

		28 Lambda 29 Ciclina 30 CK5-6 31 TTF-1 32 PANK (panqueratina) 33 CKB (citoqueratina de amplio espectro) 34 CD15 35 CRG (Cromogranina) 36 CD10 37 CD45Ro 38 CD68 39 EMA 40 VIM 41 CD56 42 LMP 43 CD5 44 PAX5 45 CD99 46 CK7 47 CK20 48 CLRT (calretinina) 49 MELAN A 50 CD4 51 CD8 52 CD138 53 AMILOIDE 54 VPH 55 P53 56 EGFR 57 CD117 58 CD21 59 CK19 (Citoqueratina 19) 60 GCDFP15 (Proteína de quiste mamario15) 61 CD43 62 GLUCOF (glucoforina) 63 GRANZ (Grazima) 64 AQT 65 CK19 66 BCA225 (Antígeno de carcinima mamario) 67 COCKTAIL (HMB- 45, MELN A, Tirosinasa) 68 ALK1 69 CK 14 70 CD163 71 CD23	
--	--	---	--

		72 Tdt 73 MPX (mieloperoxidasa) 74 CK8/18 75 CD1a	
Año de estudio histopatológico	Forma de medida de tiempo por año natural que inicia en Enero y termina Diciembre y abarca 365 días	0 2006 1 2007 2 2008 3 2009 4 2010 5 2011 6 2012 7 2013 8 2014 9 2015 10 2016	Cuantitativa discreta

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con el software estadístico STATA SE 13.0. De las variables analizadas se reportó la frecuencia, la distribución por sexo y año, así como los paneles realizados para cada diagnóstico clínico.

9. RESULTADOS

Se encontraron 265 biopsias de piel que tenían estudio de inmunohistoquímica realizados por el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, entre el primero de Enero del 2006 y el 31 de Diciembre del 2016, de estas biopsias se excluyeron 11 por no contar con los datos completos. En consecuencia se analizaron un total de 254 biopsias que tenían datos suficientes y completos para el propósito de este estudio.

De los 254 biopsias analizadas, 106 (41.73%) corresponden al sexo masculino y 148 (58.23%) al sexo femenino (**Tabla 1**). El rango de edad fue de 0 a 96 años edad, con una mediana de 57.5 años. Las patologías cutáneas en donde se utilizaron los anticuerpos en orden de frecuencia fueron el linfoma cutáneo con 50 casos que representa el 19.69% y el melanoma 47 casos que representa el 18.50%, Piel con tumor con 14 casos (5.51%), carcinoma epidermoide 12 casos (4.72%), carcinoma basocelular 7 casos (2.76%), nevos melanocíticos 7 casos (2.76%), Dermatofibrosarcoma protuberans 5 casos (1.97%), metástasis de cáncer de mama a piel 5 casos (1.97%), liquen amiloide 5 casos (1.97%) y tumor glómico 4 casos (1.57%) (**Tabla 2**)

El número total de anticuerpos en el estudio fue incrementando con el paso del tiempo, inicialmente con 17 marcadores en el 2006 y finalizando con 75 en el 2016. Cada uno de los diagnósticos dermatológicos utilizó diferentes marcadores para su estudio, conformando un panel específico de anticuerpos para cada enfermedad. (**Tabla 3**.)

El diagnóstico de Linfoma cutáneo fue el que con mayor frecuencia necesitó el uso de inmunohistoquímica, C3 se utilizó en un 19%, CD20 (15%), Ki67 y BCL2 (9%), CD10 (7%) y BCL 6 (5%) sin embargo el mayor porcentaje lo obtuvo el uso de anticuerpos diversos que se usaron en menor cantidad para adquirir una categoría que corresponde al 36% (**Gráfica 1**).

En el caso de melanoma el anticuerpo de inmunohistoquímica que fue mayormente utilizado fue el HMB-45 en el 23% de los casos, seguido por la categoría de otros, que representa anticuerpos diversos que se conjuntaron para incluirse en esta categoría por su bajo porcentaje de uso con un 21%, ki67 (19%), proteína S100 (18%), Melan A (12%), CK5-6 (3%) y COKTAIL y PANK (2%) (**Gráfica 2**).

La inmunohistoquímica que se utilizó en el diagnóstico de piel con tumor fue extremadamente diversa, los anticuerpos fueron orientados con los datos clínicos e histopatológicos. El marcador S100 fue el de mayor relevancia en este grupo con un porcentaje del 10%. Para identificar las neoplasias de origen neuroectodérmico. El marcador de receptores de estrógeno (RE) tuvo se utilizó en el 5%, las metástasis a piel es uno de los diagnósticos con mayor relevancia a descartar (**Gráfica 3**).

El cáncer de piel no melanoma como el carcinoma epidermoide y el carcinoma basocelular se encontraron dentro de los primeros cinco diagnósticos que requirieron con mayor frecuencia para su diagnóstico el uso de inmunohistoquímica. En el carcinoma epidermoide los anticuerpos más utilizados fueron: Ki67 (17%), PL6 (14%), BCL2 (8%), PAN K, CKH y CK5-6 (6% cada uno), Otros (45%) (**Gráfica 4**). En el carcinoma basocelular fueron: BCL-2 (32%), CD 34 y Ki67 (16%), p63 (11%), y VIM, GCDPF15, K19, PL6 Y CK5-6 5% cada uno (**Gráfica 5**).

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN BIOPSIAS REALIZADAS EN EL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS EN EL PERIODO DE 2006 A 2016.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Femenino	147	58.27%
Masculino	104	41.73%
Total	251	100%

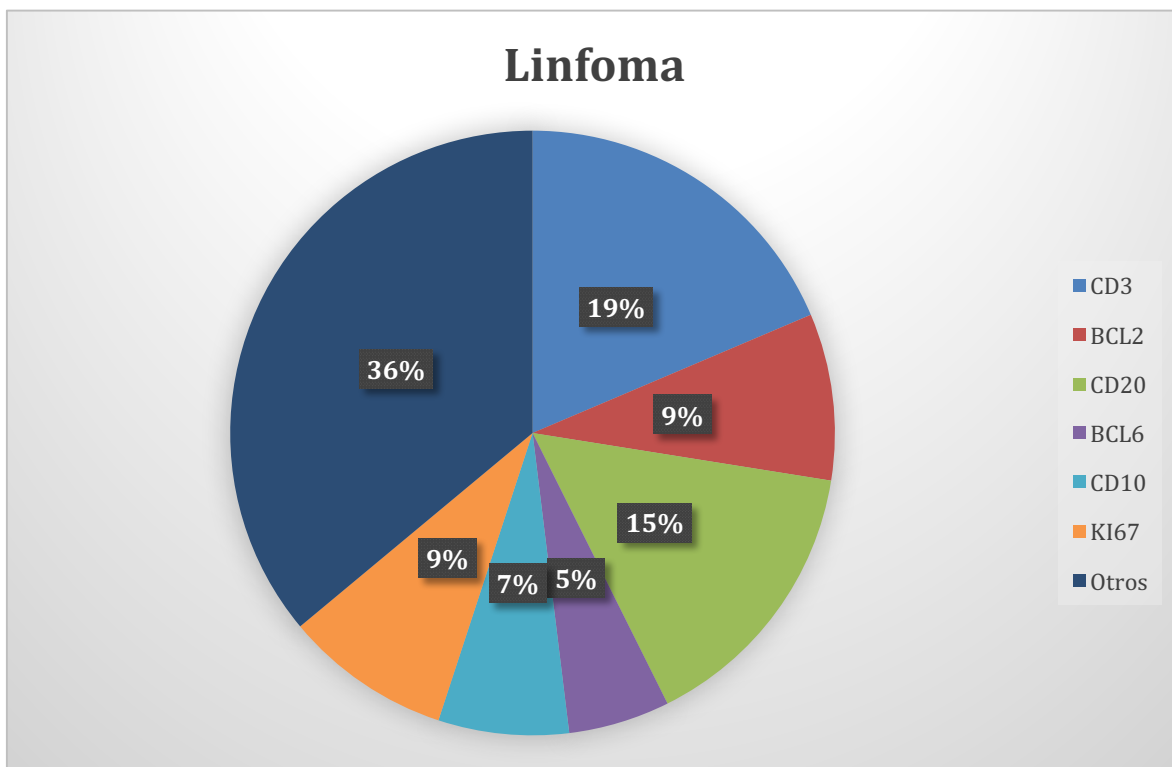
Tabla 2. DESCRIPCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS 10 DIAGNÓSTICOS CUTÁNEOS MÁS FRECUENTES DE BIOPSIAS REALIZADAS EN EL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2006 A DICIEMBRE 2016.

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Linfoma cutáneo	50	19.69
Melanoma	47	18.50
Piel con tumor	14	5.51
Carcinoma epidermoide	12	4.72
Carcinoma basocelular	7	2.76
Nevo melanocítico	7	2.76
Dermatofibrosarcoma protuberans	5	1.97
Metastasis de cancer de mama a piel	5	1.97
Liquen amiloide	5	1.97
Tumor glómico	4	1.57

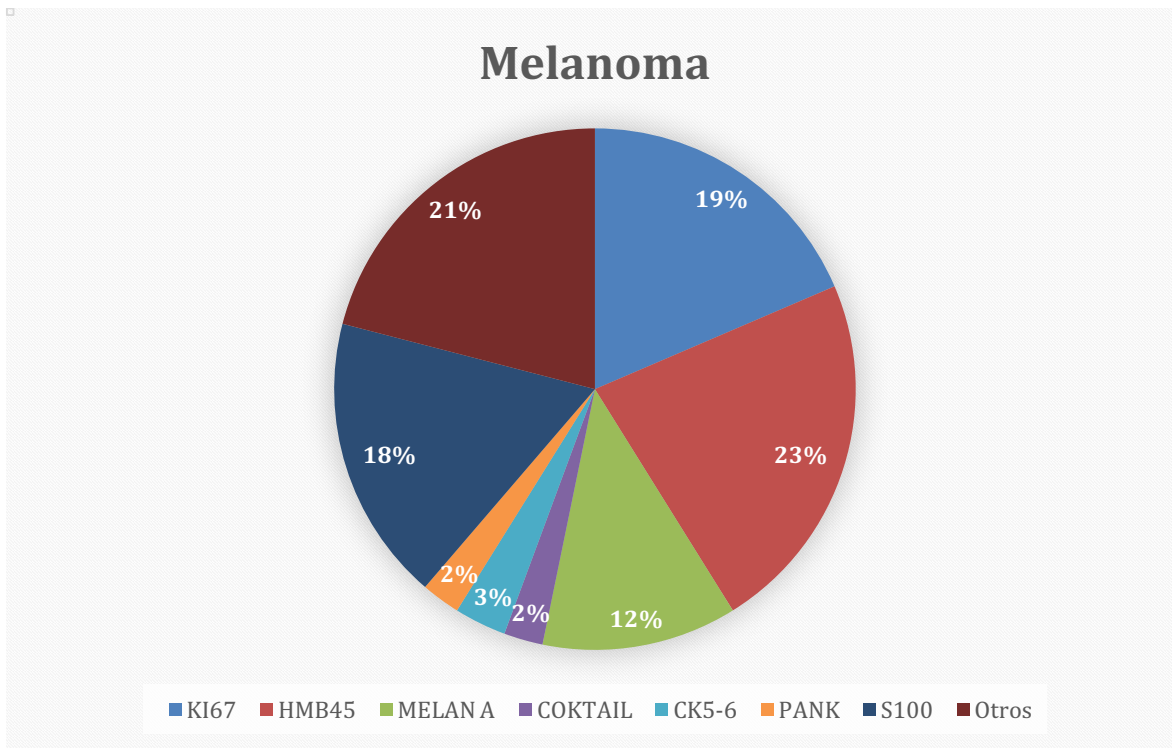
TABLA 3. PANEL DE INUNOHISTOQUÍMICA CONFORMADO PARA CADA PATOLOGÍA CUTÁNEA.

DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO	ANTICUERPOS UTILIZADOS
LINFOMA CUTÁNEO	CD3, BCL- 2, BCL-6, CD43, CD20, CD10, CD4, CD5, CD138, CK7, CD34, CD30, KI67, DES, KAPPA, CD10, CD68, HMB45, CD45, CKH, LAMBDA, CD56, CD8, CICLINA, PANK, CD15, CRG, CD45RO, AEM, S100, RE, LMP, PAX5, CD23, ALK1, AQT
MELANOMA	CKB, CD34, HMB45, S100, Ki67, P63, ACE, Ciclina, CK5-6, PANK, CD10, CD68, EMA, MELAN A, COCKTAIL, CK7, AEM, CKL, CKH, S100, P53, C20, DES, P16, VIM, MIOGENINA, P63, TTF-1,PANK
PIEL CON TUMOR	CKB, AEM, CD34, HMB45, CD3, RE, BCL- 2, EMA, CKL, S100, RP, CD45, PANK, C10, CD117, CKH, HER2, KI67, ACE, CD15, C68, CK7, GCDFP15, CD20, CK5-6, EGFR, CK14,CD163, CD30,CD20, RE, DES, P63, TTF-1, VIM, CD56, P53, GCDFP15, LMP, BCA225, COCKTAIL
CARCINOMA EPIDERMOIDE	Ki67, P16, BCL- 2, ACE, CKH, PANK, CD34, HMB45, CK5-6, VPH, CKL, CRG, EMA,CK7, VIM, CK20,P53, P63
CARCINOMA BASOCELULAR	BCL-2, CK5-6, CD34, KI67, P16, K19, P63, GCDFP15, VIM
NEVO MELANOCITICO	HMB45, Ki67, CD68, VIM, MELAN A, S100
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS	AEM, CD34, KI67,S100, DES, HMB45
CARCINOMA DE MAMA	RE, HER2, RP, CRG, GCDFP15, BCA225, HMB45, COCKTAIL, S100
LIQUEN AMILOIDE	PANK, CD4, AMILOIDE, CD8, CK5-6
MICOSIS FUNGOIDE	CD3, CD5, CD20, CD4, CD15, CD8, CD21, CD45Ro, KAPPA, LAMBDA.

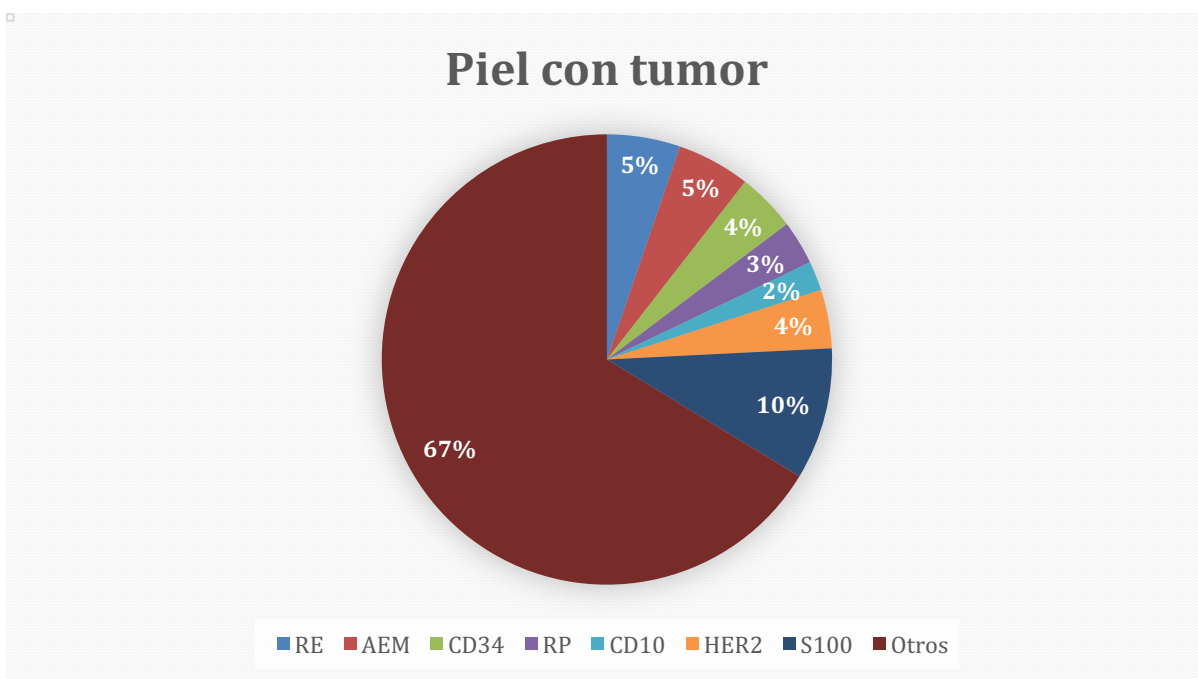
GRÁFICA 1. PORCENTAJE DE MARCADORES UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LIFOMA CUTÁNEO



GRÁFICA 2. PORCENTAJE DE USO DE LOS DIFERENTES ANTICUERPOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE MELANOMA



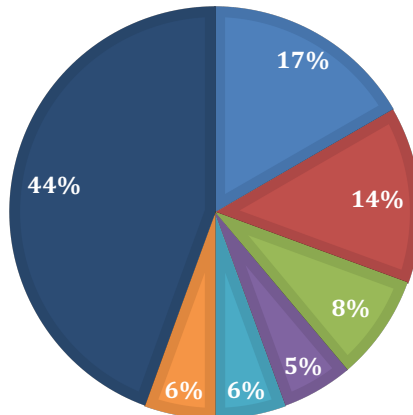
GRÁFICA 3. PORCENTAJE DE USO DE LOS ANTICUERPOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE PIEL CON TUMOR



GRÁFICA 4. PORCENTAJE DE USO DE ANTICUERPOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE

CARCINOMA EPIDERMOIDE

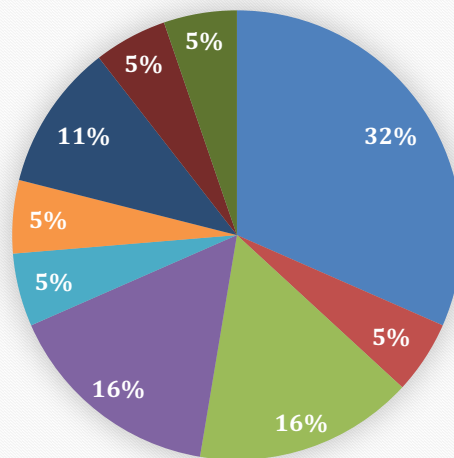
■ KI67 ■ PL6 ■ BCL2 ■ PANK ■ CK5-6 ■ CKH ■ Otros



GRÁFICA 5. PORCENTAJE DE USO DE ANTICUERPOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA BASOCELULAR.

Carcinoma basocelular

■ BCL ■ CK5-6 ■ CD34 ■ KI67 ■ PL6 ■ KI9 ■ P63 ■ GCDFFP15 ■ VIM



10. DISCUSIÓN

En la actualidad existe una gran cantidad de estudios que apoya la utilidad de la Inmunohistoquímica (IHQ) para el diagnóstico dermatopatológico, sin embargo no existen guías que propongan el uso racional y rentable de esta técnica.

Hasta donde pudimos investigar no existe un estudio publicado en revistas mexicanas sobre el uso y frecuencia del uso de los marcadores de IHQ como auxiliar diagnóstico en dermatopatología. El objetivo principal de nuestro estudio fue describir cuáles son los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en el diagnóstico de enfermedades cutáneas realizados en las biopsias de piel procesadas con esta técnica en el servicio de patología del Hospital Enero 2006 a Diciembre del 2016.

Durante estos diez años se procesaron 262 biopsias con estudio de IHQ y se utilizaron un total de 75 anticuerpos diferentes, a diferencia del estudio publicado por *Fuentes de Vega y cols*, quienes utilizaron 129 anticuerpos durante un año.⁽⁸⁾ Pero muy similar al publicado por *Naert y cols*. en donde utilizaron 78 anticuerpos.⁽⁹⁾

Naert y cols.⁽⁸⁾ realizaron un análisis retrospectivo de la utilización de la IHQ en las biopsias cutáneas durante un periodo de 12 meses. Estos autores recolectaron en su estudio el número total de biopsias cutáneas recibidas, el número de casos estudiados inmunohistoquímicamente, el diagnóstico final de los mismos, mencionan que describirán el desglose detallado de los anticuerpos específicos utilizados en cada caso. Pero no se encuentran en los resultados, por lo que no es posible realizar una comparación en los resultados obtenidos en el presente trabajo. Las lesiones más frecuentes en las que se solicitó estudio de IHQ en el estudio, fueron las neoplasias melanocíticas en un 23% de los casos, seguido por las lesiones hematolinfoides con un 18%. En el estudio de *Fuentes de la Vega y cols*. las lesiones melanocíticas fueron en las que se solicitaron con mayor frecuencia el estudio de IHQ (25%). En el presente trabajo se observó una relación inversa, ya que el Linfoma cutáneo fue el diagnóstico en el que más se utilizó la IHQ (19.69%) y en el melanoma (18.50%). Sin embargo en los dos estudios citados se incluyeron en las lesiones melanocíticas tumores benignos y malignos. En nuestro estudio se separó el melanoma del resto de las lesiones melanocíticas con la finalidad de establecer un panel de IHQ sugerido para el estudio de Melanoma, que cada día incrementa su incidencia en nuestra población.

Los marcadores más frecuentemente utilizados en nuestro estudio para el diagnóstico por IHQ de melanoma fueron: HMB45 con un (22.5%), Ki67 (18.5%), S100 (17.74%) y Melan A (12.09%). Muy parecido al reportado por *Fuentes de la Vega y cols*.⁽⁹⁾ donde además de utilizar la proteína S100, Melan A, HMB45, utilizaron MIB-1 y WT-1 para las lesiones melanocíticas. No es posible comparar estos datos con el estudio de *Naert y cols*. Solo refieren haber utilizado S100 como el más frecuente utilizado en el diagnóstico de lesiones melanocíticas, pero no especifican el uso de otros anticuerpos. Lo que sugiere que los anticuerpos más importantes para el diagnóstico de Melanoma son los que se utilizan en nuestra unidad: HM45, Kig7, S100 y Melan A.

En cuanto a los procesos linfoproliferativos en el estudio de *Fuentes de la Vega y cols*. se investigaron 57 casos en un intervalo de un año, en nuestro estudio se procesaron 50 casos en un lapso de 10 años, que correspondió al 19% de los estudios de IHQ. En el caso de los linfomas cutáneos la IHQ resulta en general, junto con la correlación clínica apropiada, obligatoria para llegar a un diagnóstico preciso. La dificultad y la precisión para el diagnóstico histopatológico específico de los linfomas cutáneos, explican que a pesar de su baja incidencia, se requiere con frecuencia el

uso de técnicas complementarias para el diagnóstico preciso. Los marcadores más utilizados para el diagnóstico de procesos linfoproliferativos en el presente estudio fueron: CD 3 (18%), CD 20 (15%), KI 67 (8.91%), sin embargo es necesario para clasificar los linfomas una variedad más extensa de anticuerpos. Dependiendo el año de la toma de biopsia fue el insumo de marcadores disponibles para su estudio por lo que la mayor tasa en este apartado la adquiere la categoría de otros con un 36%, en esta categoría fueron se incluyeron marcadores como CD43, CD 4, CD5, CD30, entre otros. El numero de marcadores disponibles nos limitó a comparar la utilidad del panel sugerido para la clasificación de linfomas con otras publicaciones. Sin embargo el uso de CD3, CD20 y Ki67 fue indispensable para clasificar los linfomas en nuestra población.

11. CONCLUSIONES

El uso de inmunohistoquímica fue más requerido para el diagnóstico de neoplasias cutáneas que para el diagnóstico de procesos inflamatorios o infecciosos de la piel. Las lesiones en las que se requirió el uso de IHQ para su diagnóstico fueron: los linfomas cutáneos y el melanoma.

Este estudio apoya que un laboratorio de patología debe disponer de al menos los siguientes marcadores: CD3, CD20, Ki67, BCL2, BCL6, CD10 para el estudio de los linfomas. HMB45, MELAN A, COCKTAIL, KI67, PROTEÍNA S100, para el diagnóstico de melanoma. S100, RE, AEM, CD34 y HER2 para el diagnóstico de piel con tumor. Ki67, P16, BCL2, para el diagnóstico de carcinoma epidermoide y BCL2, CD34, Ki67, P63, para el estudio de carcinoma basocelular.

El uso de la IHQ es importante para el diagnóstico certero de los tumores cutáneos, para la elección de tratamiento, mejorar el pronóstico y establecer el pronóstico de los pacientes.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Helmut Kerl. La dermatopatología en Europa: presentimientos. *Actas Dermosifilogr.* 2001;92:308-310.
2. Navarrete-Franco G. La dermatopatología en México. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57:93.
3. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: Revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte I). *Actas Dermosifilogr.* 2013;104(2):99-127.
4. Fuentes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Retrospective Study of the Most Frequently Used Antibodies. *Am J Dermatopathol.* 2016; 38(2):92-104.
5. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: Revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte II). *Actas Dermosifilogr.* 2013; 104(3): 181-203
6. Fernández- Figueras M, Puig L. Actualización en dermatopatología. *Actas Dermosifilogr.* 2013;104(3): 204-211
7. Naert K, Trotter M. Utilization and Utility of Immunohistochemistry in Dermatopathology. *Am J Dermatopathol.* 2013; 35(1):74-77
8. Fuentes de Vega L, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: Revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia. (tesis doctoral). Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
9. Naert K, Trotte M. Utilization and utility of immunohistochemistry in dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 2013;35:74-7.