



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LAS PROTEÍNAS MMR EN MUESTRAS EMBEBIDAS EN PARAFINA DE TUMORES CON DIFERENCIACIÓN SEBÁCEA DE PACIENTES DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ EN EL PERIODO DE ENERO 1995 A ABRIL 2022.

TESIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

ESTEFANIA VARGAS CHANDOMID

ASESOR:

DRA. SONIA TOUSSAINT CAIRE
DEPARTAMENTO DERMATOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES

Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirector de Investigación Biomédica

Dra. María Elisa Vega Memije
Jefe de la División de Dermatología

Dra. Sonia Toussaint Caire
Profesora Titular del Curso de Dermatopatología

Este trabajo de tesis con número de registro **06-61-2022** presentado por la alumna **Estefania Vargas Chandomid**, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **Dra. Sonia Toussaint Caire** con fecha septiembre 2022 para su impresión final.

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirector de Investigación Biomédica

Investigador Principal
Dra. Sonia Toussaint Caire

EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LAS PROTEÍNAS MMR EN MUESTRAS EMBEBIDAS EN PARAFINA DE TUMORES CON DIFERENCIACIÓN SEBÁCEA DE PACIENTES DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ EN EL PERIODO DE ENERO 1995 A ABRIL 2022.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el departamento de Dermatopatología, división de Dermatología, bajo la dirección de la Dra. Sonia Toussaint Caire y el apoyo de la Dra. Maria Elisa Vega Memije quienes orientaron y aportaron para la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:

Dra. Sonia Toussaint Caire
Investigador Principal

Dra. Estefania Vargas Chandomid
Investigador Asociado Principal

Dra. María Elisa Vega Memije
Investigador Asociado

INDICE

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	7-11
3. Materiales y métodos.....	11
4. Resultados.....	12
5. Discusión.....	13
6. Conclusiones.....	14
7. Referencias bibliográficas.....	15
8. Tablas y figuras	18-21

1. RESUMEN

Introducción: El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una variante fenotípica poco frecuente del síndrome de Lynch o cáncer colorrectal no polipósico hereditario que comparten mutaciones en el sistema de reparación de apareamientos erróneos (mismatch repair, MMR). Debido a que las neoplasias sebáceas pueden ser la primera manifestación de este síndrome es fundamental evaluarlas para el diagnóstico temprano y seguimiento de estos pacientes.

Objetivo: Conocer la expresión inmunohistoquímica de las proteínas MMR en neoplasias sebáceas de pacientes de la división de Dermatología del Hospital “Dr. Manuel Gea González”.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y prolectivo. En el que se revisaron las neoplasias sebáceas (sebaceoma, adenoma sebáceo y/o carcinoma sebáceo) registradas en el servicio en un periodo de 27 años, a las cuales se les realizó inmunohistoquímica para las 4 proteínas del sistema MMR (MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2).

Resultados: Se evaluaron 38 neoplasias sebáceas de 28 pacientes, el 65.7% presentaron falta de expresión nuclear en por lo menos 1 proteína del sistema MMR, 9/25 correspondieron a adenomas sebáceos, la falta de expresión más frecuente se observó en el heterodímero MLH1/PMS2 (5/25) seguido por MSH2/MSH6 (4/25).

Conclusiones: Se debe realizar inmunotinción para el sistema MMR como prueba de tamizaje a todo paciente con neoplasias sebáceas del espectro del SMT para identificar portadores de mutaciones germinales y guiar estudios diagnósticos posteriores.

Palabras clave: síndrome de Muir-Torre, mismatch repair, MMR, inmunohistoquímica

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Muir-Torre (SMT) se define por la combinación sincrónica o metacrónica de por lo menos una neoplasia sebácea cutánea con o sin queratoacantomas y una neoplasia interna visceral.(1) Actualmente, la mayoría de los casos de SMT son parte de una variante fenotípica del cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH) también llamado Síndrome de Lynch (SL). Ambos síndromes comparten mutaciones germinales en uno de los cuatro genes de reparación de apareamientos erróneos (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, con un patrón de herencia autosómica dominante y predisposición genética a neoplasias malignas, particularmente en el sistema gastrointestinal y genitourinario.(2–4) En el menor de los casos, la causa de esta asociación son mutaciones somáticas esporádicas en ambos alelos de los genes reparadores de escisiones de bases MUTYH (mutY DNA glycosylase), con un patrón de herencia autosómico recesivo y neoplasias viscerales a edades más tardías.(3,5,6)

La función del sistema MMR es la corrección de los errores de apareamiento de las bases durante la división celular para asegurar la replicación exacta del ADN. El primer complejo de heterodímeros formado por MSH2/MSH6, se encarga de reconocer aquellos nucleótidos mal pareados; posteriormente MLH1/PMS2, se unen al primer complejo y desencadenan el proceso de escisión de bases o de secuencias repetidas incorrectas posterior a la replicación del ADN. (3,7) Tanto MLH1 y MSH2 puede estabilizarse dentro las células formando heterodímeros con otras proteínas, mientras que PMS2 y MSH6 solo pueden existir de forma estable en presencia de sus parejas respectivas.(8) En el genoma humano existen secuencias cortas repetidas de mono o dinucleótidos en tándem, llamados microsatélites (MS), los cuales están ampliamente distribuidos en regiones codificantes y no codificantes del genoma y son altamente susceptibles a estos errores de apareamiento, por lo que la alteración en alguna proteína del sistema MMR resulta en inestabilidad microsatelital (IMS), un ambiente genómico hipermutado y la consecuente aparición de tumores en diferentes órganos, por lo tanto, es crucial la identificación de estos genes defectuosos para un diagnóstico oportuno. (9)

El tumor visceral más frecuente en el SMT-SL es el adenocarcinoma colorrectal, seguido por los tumores genitourinarios, endometriales, mama y gástricos; sin embargo es importante mencionar que todos los tumores extracolónicos reportados en el SL también pueden presentarse en el SMT.(3,5,10) Las neoplasias sebáceas (NS) más frecuentes en este síndrome son el adenoma sebáceo, sebaceoma y carcinoma sebáceo, las cuales raramente se presentan en la población general, sobre todo el adenoma sebáceo que es tumor más común en el SMT-SL. (10–13) Estas pueden aparecer antes, durante o posterior al diagnóstico de una neoplasia visceral con una media de 4 años.(14–16) Se ha descrito que hasta el 22% al 64% de los pacientes con SMT-SL pueden tener como primera manifestación una NS.(14,16) Generalmente estos tumores cutáneos suelen presentarse entre los 50 y 60 años, pero puede variar ampliamente desde los 21 hasta los 88 años, con un promedio de 53 años. (10,16,17)

A diferencia del SL, el gen que con mayor frecuencia se encuentra alterado en el SMT-SL, es el MSH2 en el 68% al 93% de los casos, seguido de MSH6, PMS2 y <10% MLH1 (13,16–18) Se han establecido relaciones entre genotipo-fenotipo dependiendo del gen afectado, es decir, aquellos pacientes portadores de mutaciones germinales en MSH2 y en menor frecuencia MLH1, tienen mayor riesgo de presentar neoplasias extracolónicas, así como una probabilidad del 50% de desarrollar cancer de colorrectal (CCR) a pesar de los intentos de prevención mediante colonoscopias de vigilancia y polipectomía.(3,18,19) En mujeres portadoras de MLH1, MSH2 y MSH6 aumenta rápidamente el riesgo de neoplasias ginecológicas a partir de los 40 años de edad y en hombres portadores de MSH2 de cáncer de próstata comparado con la población general.(20) Hasta la fecha, se desconocen las razones en la variabilidad de la expresión de neoplasias cutáneas y viscerales dentro de una misma familia y entre familias con alteraciones en los genes MMR.(21–23)

Tamizaje para SMT-SL

De acuerdo con la base de datos prospectiva de Síndrome de Lynch (Prospective Lynch Syndrome Database, PLSD) creada hace 75 años, el CCR representa solo el 24% a 62.5% de los diagnósticos de cáncer dentro de este síndrome. Por lo tanto, hasta $\frac{3}{4}$ partes de los portadores de mutaciones con alguna otra neoplasia del espectro no están siendo evaluados.(20,24) Gallon et al realizaron una revisión de la literatura con el propósito de explorar si era justificable hacer pruebas de tamizaje en otros tumores menos estudiados de este espectro; su muestra incluyó pacientes con NS y confirmación genética, no incluyendo en el análisis la edad de los pacientes o los antecedentes familiares. Este autor reportó que el 33.3% (95% CI: 27.6–39.4%) de pacientes con NS tenían mutaciones germinales en alguna de las 4 proteínas del sistema MMR. Este alto rendimiento sugiere que se debe ofrecer la prueba directa del gen MMR a cualquier paciente con NS.(24) Sin embargo, la secuenciación genómica es un estudio muy costoso y no disponible en cualquier laboratorio de patología general.(11,25) Es por ello que se ha evaluado el uso de la IHQ como prueba de tamizaje para guiar estudios diagnósticos posteriores.

Debido a la variabilidad en la incidencia de la pérdida de expresión de MMR en la IHQ (8% al 66%) de NS, varios grupos han intentado establecer pautas para su uso apropiado como prueba de tamizaje. (22,26–31) Algo similar a lo que ocurre con el CCR en donde se utilizan criterios clínicos a través de sistemas de puntuación (Amsterdam II y guías revisadas Bethesda) para su abordaje, actualmente se opta por una estrategia alternativa, conocida como "detección universal de tumores", en la que todas las personas recién diagnosticadas con CCR se someten a análisis IMS en el tumor o pruebas de IHQ debido a que este enfoque proporciona una sensibilidad del 100 % (IC 95 %, 99,3 %–100 %) y una especificidad del 93 % (IC 95 %, 92,0 %–93,7 %) para identificar a personas con SL.(32)

Se han descrito criterios clínicos asociados con la falta de expresión de MMR por IHQ en NS como la localización del tumor fuera de cabeza y cuello ($p < 0.0001$), ya que por lo regular las NS espontáneas tienden a aparecer en sitios de mayor concentración sebácea como la cara, topografía no periocular ($p = 0.0127$), presencia de 2 o más neoplasias sebáceas antes de los 50 años y tumores tipo

adenomas sebáceos. (33) En el 2014, la clínica Mayo propuso un sistema de puntaje para determinar el riesgo de SMT-SL en pacientes con NS; tomó en cuenta la edad del diagnóstico, el número de NS, la historia familiar y personal de síndrome de Lynch. **(Tabla 1)** Un puntaje total de ≥ 2 reportó sensibilidad del 100% y especificidad del 81% para predecir una variante patógena de línea germinal para SMT-SL, sin embargo, los autores recomiendan evaluar tejido del CCR o endometrio por IHQ y en caso de no contar con este tejido, realizar una evaluación mediante pruebas de genética molecular. (34)

Otros autores han ofrecido un abordaje alternativo al sugerir evaluar cualquier NS (excluyendo hiperplasias sebáceas y nevos sebáceos) e interrogar antecedentes personales y familiares de malignidad, en caso de presentar expresión deficiente de proteínas MMR en el tumor, se recomienda realizar análisis de IMS, evaluación genética y vigilancia estrecha para neoplasias. (11,26) En el 2019, la Sociedad Americana de Dermatopatología publicó recomendaciones para su uso apropiado en NS, considerando casos especiales individualizados donde se podría realizar la evaluación de sólo 2 anticuerpos (MSH2/MLH1) sin embargo, para el abordaje óptimo y su correcta interpretación se requiere de las 4 proteínas. (10,35,36) **(Tabla 2)** La última revisión de la literatura que evaluó las estadísticas de precisión de la IHQ en las NS sugiere que se debe ofrecer esta prueba a cualquier paciente con NS (sensibilidad 81%, especificidad 77.2%, VPP 63.9% y VPN 89.1%).(24).

Interpretación de la IHQ para NS

Los protocolos actuales para la interpretación de la IHQ están basados en CCR y endometrio. La expresión de las proteínas MMR en tejido sano es positivo nuclear; con variación de la intensidad dependiendo de la velocidad de proliferación celular, por lo que a mayor velocidad mayor intensidad en la expresión. (8,36) En CCR, se considera como expresión normal cuando la tinción nuclear es uniforme en todas las células tumorales, de lo contrario, la ausencia parcial o total en alguna de las proteínas MMR, se considera como una expresión anormal, y debe considerarse para su posterior estudio genético. (36) La diferencia que existe con respecto al

cáncer de endometrio, es que la Asociación Británica de Patólogos establece como punto de corte que por lo menos 10% del tumor debe presentar pérdida de la expresión para considerarlo relevante para su interpretación. (8) En cualquier caso es obligado tener controles internos positivos para la correcta interpretación.(2,8) Con respecto a las NS, han sido pocos los estudios que describen la metodología de interpretación de la inmunohistoquímica. (2,27,28,37) En estos, la ausencia de tinción nuclear en todas las células tumorales fue considerado como expresión anormal, expresión negativa o como pérdida de la expresión en la proteína MMR no expresada y la presencia de expresión nuclear en todas las células tumorales fue considerada como normal siempre y cuando se cuenten con controles internos adecuadamente teñidos donde los linfocitos y/o queratinocitos adyacentes tengan expresión nuclear de estas proteínas.

En la **Tabla 3**, se resumen las recomendaciones para la correcta interpretación de las proteínas MMR de ambas guías.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal mediante análisis retrospectivo y prolectivo de forma exhaustiva de muestras embebidas en parafina de tumores con diferenciación sebácea que contaran con registro y reporte histopatológico de adenoma sebáceo, sebaceoma y/o carcinoma sebáceo en la base de datos electrónica de los registros de Dermatopatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en un periodo de 27 años, de enero de 1995 a abril de 2022. Se revisaron nuevamente las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina de estos pacientes para confirmar el diagnóstico histológico. Se excluyeron los casos con cantidad insuficiente o inadecuada de material para realizar inmunotinciones adicionales o con pérdida de material durante el procesamiento.

3.2 Análisis de la inmunohistoquímica

Fueron desparafinados cortes de 3 micras de grosor de tejido embebido en parafina, previamente fijados en formol al 10% amortiguado, posteriormente se realizó rehidratación con alcoholes graduados, lavado con dos cambios de agua destilada y exposición de antígenos por el método de desenmascaramiento con solución Diva decloaker Biocare (citrato de sodio pH6) en olla de presión eléctrica (presión 20 libras, temperatura 95 – 100°C) por 30 minutos. Las laminillas fueron incubadas con anticuerpos monoclonales primarios para MLH1 (clona RBT-MLH1, isotipo IgG, dilución 1:50), MSH2 (clona RBT-MSH2, isotipo IgG, dilución 1:50), MSH6 (clona EP49, isotipo IgG, dilución 1:50), PMS2 (clona BSB-130, isotipo IgG1, dilución 1:50). La evaluación de la expresión de las proteínas MMR fue realizada por un dermatopatólogo certificado (STC) y un residente de dermatopatología (EVC) y se categorizó como 1) **Normal (N)** cuando se detectó tinción nuclear uniforme en todas las células tumorales de la NS, 2) **Alterada (A)** en caso de ausencia parcial o total de tinción nuclear en las células tumorales de la NS con controles internos adyacentes (linfocitos, glándulas sebáceas y/o queratinocitos) con tinción nuclear uniforme y más intensa que células tumorales, 3) **No interpretable (NI)** en aquellos casos con ausencia total de tinción nuclear en las células tumorales de la NS y en controles internos adyacentes; ausencia focal de tinción nuclear en células tumorales de la NS y en controles internos adyacentes; expresión débil nuclear en células tumorales de la NS y en controles internos adyacentes.

4. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 38 neoplasias sebáceas de 28 pacientes, de los cuales 16 fueron mujeres (57.1%) y 12 hombres (42.8%), en un rango de edad de 49 a 98 años, con un promedio de 69.5 años. El tipo de NS que predominó fue el carcinoma sebáceo con 16 casos, seguido de 12 adenomas sebáceos y 10 sebaceomas. De los 16 carcinomas sebáceos, 13 se localizaron en cabeza y cuello, particularmente en nariz (5/13) y sólo 3 en tronco y extremidades. Los adenomas sebáceos y los sebaceomas ambos predominaron en cabeza y cuello con 9/12 y 7/10 casos respectivamente, e igualmente predominaron en nariz.

De las 38 neoplasias sebáceas a las que se les realizó IHQ para las 4 proteínas MMR, el 65.7% (25/38) presentaron alteración en la expresión nuclear en por lo menos 1 proteína MMR, esto correspondió a 15 pacientes de los 28 incluidos (53%) en el estudio. **Tabla 4** El heterodímero que con mayor frecuencia mostró alteración en su expresión fue MLH1/PMS2 (5/25) seguido por MSH2/MSH6 (4/25). Por tipo de NS, el 80% de los adenomas sebáceos presentaron alteración a la IHQ MMR con predominio en MLH1/PMS2 (4/8), seguido de los adenomas sebáceos (75%) y en menor porcentaje los carcinomas sebáceos (50%). Dos casos fueron no interpretables por presentar controles inadecuados.

5. DISCUSIÓN

El síndrome de Muir-Torre es una entidad poco frecuente donde la mayoría de los casos reportados son considerados variantes fenotípicas del síndrome de Lynch (SL). Estos pacientes tienen predisposición genética para desarrollar neoplasias malignas viscerales, particularmente en el sistema gastrointestinal y genitourinario. Se ha descrito en la literatura que el gen que con mayor frecuencia se encuentra alterado en el SMT-SL, es el MSH2 en el 68% al 93% de los casos, seguido de MSH6, PMS2 y <10% MLH1 (13,16–18), esto difiere de lo encontrado en nuestra serie ya que la alteración en la expresión de MLH1/PMS2 fue la más frecuente.

De acuerdo al sistema de puntuación creado por la clínica Mayo para la selección de pacientes portadores de mutaciones en MMR (34), las NS localizadas fuera de cabeza y cuello son las que comúnmente presentan alteración en la expresión de las proteínas MMR, esto concuerda con nuestros resultados, ya que el 88% (8/9) de las NS de localización extrafacial presentaron alteración en la IHQ a diferencia de las que se localizaron en cabeza y cuello 58% (17/29). **Figura 1** En nuestra serie sólo un paciente tuvo un puntaje de más de 2 puntos del sistema Mayo, el cual tiene una sensibilidad 100% y especificidad 81% para predecir una variante patógena de línea germinal para SMT-SL, este paciente presentó un total de 10 NS, tenía menos de 60 años al momento del diagnóstico y contaba con el antecedente familiar de cáncer de colon del padre, es por ello que este paciente se derivó a biología molecular para confirmar una mutación en las proteínas MLH1/PMS2 así como la

realización de una colonoscopia, ya que el adenocarcinoma de colon es el tumor que con mayor frecuencia se asocia a este síndrome. **Figura 2** Debido a que se ha reportado una concordancia del 95% entre la alteración de la expresión por IHQ en pacientes con múltiples NS y la mutación confirmada por estudios genéticos en pacientes ya diagnosticados con SMT, se espera que en este paciente todas las NS presenten la misma proteína alterada, especialmente en aquellos tumores de localización en tronco, ya que se ha reportado una concordancia del 100% entre la IHQ y la mutación genética.(16) Aunque la presentación de las neoplasias sebáceas con mayor frecuencia es en la región periorcular, la mayoría de los tumores sebáceos asociados a SMT suelen ser extraoculares.(38) Esto concuerda con las 2 NS periorculares de nuestra serie ya que en ninguno de ellos se observó alteración en la IHQ MMR.

LIMITACIONES

Este estudio tuvo limitaciones porque fue un estudio pequeño retrospectivo de pacientes con NS de un centro académico. Se necesitan estudios prospectivos o retrospectivos más amplios de pacientes mexicanos con NS, independientemente del antecedente familiar o personal de neoplasias viscerales, esto para evaluar la presencia de mutaciones genéticas por biología molecular y la concordancia con la IHQ MMR para la validación de los hallazgos de este estudio. Otra circunstancia a tomar en cuenta es la implementación de un proceso protocolizado para el procesamiento de estas muestras, ya que la expresión de las proteínas MMR puede modificarse por distintos factores durante la fase preanalítica.

6. CONCLUSIONES

Aquellos pacientes que presenten múltiples NS relacionadas con SMT-SL (adenomas sebáceos, sebaceomas y/o carcinomas sebáceos) independientemente de la edad al diagnóstico y su localización, se debe de realizar tinción por inmunohistoquímica para las 4 proteínas MMR en las NS del paciente. Así mismo

en caso de que el paciente presente una NS en tronco o extremidades, sea menor de 60 años o cuente con el antecedente familiar o personal de una neoplasia visceral relacionada con SMT-SL se debe de realizar de la misma manera IHQ MMR. Es importante destacar que esta prueba puede usarse para respaldar un diagnóstico de SMT cuando la sospecha clínica es alta.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: A 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(1):90–104.
2. Favre L, Chen R, Bellahsen-Harrar Y, Ortonne N, Pujals A. Idylla MSI test as a new tool for microsatellite instability detection in sebaceous tumours and keratoacanthomas. *J Clin Pathol*. 2021;jclinpath-2021-207606.
3. Kim JC, Bodmer WF. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Hereditary Colorectal Cancer. *Ann Coloproctology*. 2021;37(6):368–81.
4. Sheth R, Menon P, Malik D. A Case of Muir-Torre Syndrome. *Cureus*. 2021;13(4):e14582.
5. Plotzke JM, Adams DJ, Harms PW. Molecular pathology of skin adnexal tumours. *Histopathology*. 2022;80(1):166–83.
6. Ponti G, Ponz de Leon M, Maffei S, Pedroni M, Losi L, Di Gregorio C, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis and Muir-Torre syndrome linked to compound biallelic constitutional MYH gene mutations: MYH-related polyposis and Muir-Torre syndrome. *Clin Genet*. 2005;68(5):442–7.
7. Mathiak M, Rütten A, Mangold E, Fischer HP, Ruzicka T, Friedl W, et al. Loss of DNA Mismatch Repair Proteins in Skin Tumors From Patients With Muir-Torre Syndrome and MSH2 or MLH1 Germline Mutations: Establishment of Immunohistochemical Analysis as a Screening Test. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):338–43.
8. Singh N, Wong R, Tchakian N, Allen SG, Clarke B, Gilks B. Interpretation and Reporting Terminology for Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry in Endometrial Cancer. *Br Assoc Gynaecol Pathol*. 2020;
9. Malapelle U, Parente P, Pepe F, De Luca C, Pisapia P, Sgariglia R, et al. Evaluation of Micro Satellite Instability and Mismatch Repair Status in Different Solid Tumors: A Multicenter Analysis in a Real World Setting. *Cells*. 2021;10(8):1878.
10. Vidal CI, Armbrrect EA, Andea AA, Bohlke AK, Comfere NI, Hughes SR, et al. Appropriate use criteria in dermatopathology: Initial recommendations from the American Society of Dermatopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):189-207.e11.
11. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):558–66.

12. Marcoval J, Talavera-Belmonte A, Fornons-Servent R, Bauer-Alonso A, Penín RM, Servitje O. Cutaneous sebaceous tumours and Lynch syndrome: long-term follow-up of 60 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):506–11.
13. Takayama E, Yoshioka A, Takai T, Goto K. A case of Muir-Torre syndrome with a keratoacanthoma and sebaceous neoplasms: Clinicopathological features and a speculation on the pathogenesis of cutaneous tumor type. *J Dermatol*. 2021;48(5):690–4.
14. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: Case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(5):681–6.
15. Bhaijee F, Brown AS. Muir-Torre Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1685–9.
16. Nguyen CV, Gaddis KJ, Stephens MR, Seykora JT, Chu EY. An Inpatient Concordance Study of Mismatch Repair Protein Immunohistochemical Staining Patterns in Patients With Muir-Torre Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):e676–80.
17. Simic D, Dummer R, Freiberger SN, Ramelyte E, Barysch MJ. Clinical and Molecular Features of Skin Malignancies in Muir-Torre Syndrome. *Genes*. 2021;12(5):781.
18. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, et al. Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J [Internet]*. 2017;23(11). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/8sg5w98j>
19. Lee JB, Litzner BR, Vidal CI. Review of the current medical literature and assessment of current utilization patterns regarding mismatch repair protein immunohistochemistry in cutaneous Muir-Torre syndrome-associated neoplasms. *J Cutan Pathol*. 2017;44(11):931–7.
20. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med*. 2020;22(1):15–25.
21. Georgeson P, Walsh MD, Clendenning M, Daneshvar S, Pope BJ, Mahmood K, et al. Tumor mutational signatures in sebaceous skin lesions from individuals with Lynch syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e781.
22. Lee BA, Yu L, Ma L, Lind AC, Lu D. Sebaceous neoplasms with mismatch repair protein expressions and the frequency of co-existing visceral tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1228-1234.e1.
23. Ponti G, Losi L, Di Gregorio C, Roncucci L, Pedroni M, Scarselli A, et al. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: Role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. *Cancer*. 2005;103(5):1018–25.
24. Gallon R, Gawthorpe P, Phelps RL, Hayes C, Borthwick GM, Santibanez-Koref M, et al. How Should We Test for Lynch Syndrome? A Review of Current Guidelines and Future Strategies. *Cancers*. 2021;13(3):406.
25. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The Frequency of Muir-Torre Syndrome Among Lynch Syndrome Families. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):277–81.

26. Everett JN, Raymond VM, Dandapani M, Marvin M, Kohlmann W, Chittenden A, et al. Screening for Germline Mismatch Repair Mutations Following Diagnosis of Sebaceous Neoplasm. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1315–21.
27. Jessup CJ, Redston M, Tilton E, Reimann JDR. Importance of universal mismatch repair protein immunohistochemistry in patients with sebaceous neoplasia as an initial screening tool for Muir-Torre syndrome. *Hum Pathol.* 2016;49:1–9.
28. Kuwabara K, Suzuki O, Chika N, Kumamoto K, Minabe T, Fukuda T, et al. Prevalence and molecular characteristics of DNA mismatch repair protein-deficient sebaceous neoplasms and keratoacanthomas in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(6):514–21.
29. Plocharczyk EF, Frankel WL, Hampel H, Peters SB. Mismatch Repair Protein Deficiency is Common in Sebaceous Neoplasms and Suggests the Importance of Screening for Lynch Syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(2):191–5.
30. Rajan KD A, Burris C, Iliff N, Grant M, Eshleman JR, Eberhart CG. DNA Mismatch Repair Defects and Microsatellite Instability Status in Periocular Sebaceous Carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:640–7.
31. Schon K, Rytina E, Drummond J, Simmonds J, Abbs S, Sandford R, et al. Evaluation of universal immunohistochemical screening of sebaceous neoplasms in a service setting. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(4):410–5.
32. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(9):1032–41.
33. Singh RS, Grayson W, Redston M, Diwan AH, Warneke CL, McKee PH, et al. Site and Tumor Type Predicts DNA Mismatch Repair Status in Cutaneous Sebaceous Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(6):936–42.
34. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir–Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014;16(9):711–6.
35. Task Force/Committee Members, Vidal CI, Sutton A, Armbracket EA, Lee JB, Litzner BR, et al. Muir-Torre syndrome appropriate use criteria: Effect of patient age on appropriate use scores. *J Cutan Pathol.* 2019;46(7):484–9.
36. Wang C, Zhang L, Vakiani E, Shia J. Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both? *Mod Pathol.* 2022;14.
37. Vaisfeld A, Calicchia M, Pomponi MG, Lucci-Cordisco E, Reggiani-Bonetti L, Genuardi M. Lynch syndrome with exclusive skin involvement: time to consider a molecular definition? *Fam Cancer.* 2019;18(4):421–7.
38. Eiger-Moscovich M, Eagle Jr. RC, Shields CL, Racher H, Lally SE, Silkiss RZ, et al. Muir-Torre Syndrome Associated Periocular Sebaceous Neoplasms: Screening Patterns in the Literature and in Clinical Practice. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(4):226–37.

8. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Sistema Mayo MTS

Variables	Puntaje
< 60 años al momento del diagnóstico de la neoplasia sebácea	1 punto
≤ 2 neoplasias sebáceas	2 puntos
Historia personal de cualquier neoplasia maligna del espectro del SL	1 punto
Antecedentes familiares de neoplasias malignas del espectro del SL	1 punto

Tabla 2. Recomendaciones para el uso apropiado de la IHQ para las 4 proteínas MMR como tamizaje para SMT en neoplasias sebáceas.

Criterios clínicos	Todas las edades
Una neoplasia sebácea localizada fuera de la cabeza y cuello [§]	Solo en ≤ 60 años
≥ 2 tumores sebáceos [§]	Si
Carcinoma basocelular con diferenciación sebácea	Si
Queratoacantoma con diferenciación sebácea	Si
Neoplasia asociada a SMT y/o neoplasia maligna visceral [§]	Si

[§] Casos especiales en donde se podrían realizar IHQ para 2 proteínas (MSH2 y MLH1).

Tabla 3. Recopilación de las recomendaciones para la correcta evaluación de la inmunohistoquímica para proteínas MMR en CCR y tumores de endometrio.

Expresión de las proteínas MMR	Cómo reportarlo	Explicación
Tumoración en Controles internos estudio		
Pérdida de expresión	No interpretable	Se relaciona con inadecuada fijación del tejido o pobre exposición al anticuerpo durante la inmunotinción.
Pérdida focal	Pérdida de expresión en el mismo foco	
Expresión débil	Expresión débil en el mismo foco	
Expresión citoplasmática o membranosa		
Expresión débil	Correlacionar con la pareja de esa proteína	
	Expresión presente y adecuada (uniforme y más intensa que células tumorales)	MHL1 débil/PMS2 normal: Ambas proteínas normales
		MLH1 débil/PMS2 anormal: Ambas proteínas anormales
		MLH1 normal/PMS2 débil: PMS2 dudoso

			MLH1 anormal/PMS2 débil: Ambas proteínas anormales
			MSH2 anormal o débil/MSH6 normal: MSH2 dudoso
			MSH2 débil/MSH6 anormal: Ambas proteínas anormales
			MSH2 normal/MSH6 débil: MSH6 anormal
			MSH2 anormal/MSH6 débil: Ambas proteínas anormales
Pérdida clonal (falta de expresión en por lo menos 10% del tumor endometrial)	Expresión presente y adecuada	Reportar como anormal:	
		Pérdida clonal MLH1/PMS2	Metilación MLH1 clona
		Pérdida clonal de MSH6 con MLH1/PMS2 anormal	Asociación con una mutación secundaria en MSH6
		Pérdida clonal MSH2/MSH6, sólo PMS2 o sólo MSH6	Asociación potencial con mutaciones germinales, sugiere evaluación genética.
Expresión puntiforme de mlh1*	Expresión adecuada	Pérdida de la expresión en MLH1	Sólo se ha reportado cuando se usa la clona M1 de Roche Diagnostics

*Se desconocen las implicaciones diagnósticas de este patrón.

Tabla 4. Neoplasias sebáceas por paciente con alteración en la expresión de las proteínas MMR.

Caso	Sexo	Edad	Neoplasia sebácea	Topografía	MSH2	MSH6	MLH1	PMS2	Probable proteína afectada
1	M	53	Adenoma	TE	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		53	Adenoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		56	Sebaceoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		58	Adenoma	TE	N	N	A	A	MLH1/PMS2

		58	Sebaceoma	TE	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		59	Adenoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		59	Sebaceoma	TE	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		59	Adenoma	TE	N	N	A	A	MLH1/PMS2
		59	Carcinoma	TE	A	A	A	A	4 MMR
		63	Carcinoma	TE	N	A	A	A	MSH6 MLH1/PMS2
2	F	96	Carcinoma	CC	N	A	N	N	MSH6
		97	Sebaceoma	CC	N	A	N	N	MSH6
3	F	75	Sebaceoma	CC	A	A	N	N	MSH2/MSH6
4	M	98	Carcinoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
5	M	80	Carcinoma	CC	N	N	N	A	PMS2
6	F	85	Carcinoma	CC	A	A	A	A	4 MMR
7	F	83	Carcinoma	CC	A	A	N	N	MSH2/MSH6
8	F	59	Carcinoma	CC	N	A	N	N	MSH6
9	M	57	Adenoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
10	M	61	Adenoma	CC	A	A	A	A	4 MMR
11	F	90	Sebaceoma	CC	N	A	N	N	MSH6
12	M	60	Sebaceoma	TE	A	A	N	N	MSH2/MSH6
13	F	65	Adenoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2
14	F	63	Adenoma	CC	A	A	N	N	MSH2/MSH6
15	M	64	Sebaceoma	CC	N	N	A	A	MLH1/PMS2

CC: Cabeza y cuello, TE: Tronco y extremidades

Figura 1. Resultados de IHQ MMR de acuerdo a tipo de NS y localización

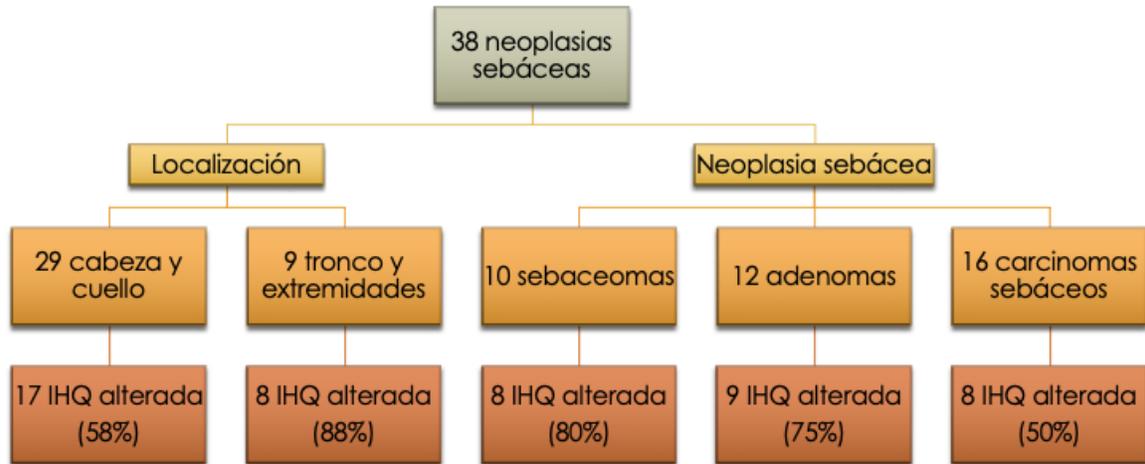


Figura 2. Sebaceoma ulcerado con expresión nuclear de MSH2/MSH6 y pérdida de la expresión nuclear de MLH1/PMS2, (paciente núm 1).

