



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA

TÍTULO

**DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE TOX-1 EN LINFOCITOS T
CUTÁNEOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
PARAPSORIASIS Y MICOSIS FUNGOIDE.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN
DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA

MIGUEL ROBERTO FERNÁNDEZ CONTRERAS

PRESENTA: **MIGUEL ROBERTO FERNÁNDEZ CONTRERAS.**

ASESOR DE TESIS: **DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: **DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**

NÚM DE REGISTRO DE PROTOCOLO: DIR/19/501P/3/066

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

TÍTULO:

**DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE TOX-1 EN LINFOCITOS T CUTÁNEOS EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PARAPSORIASIS Y MICOSIS FUNGOIDE**

TESIS

PARA OBTENER POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

MIGUEL ROBERTO FERNÁNDEZ CONTRERAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

DIR/19/501P/3/066

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2019.

AUTORIZACIÓN

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ
JEFA DE SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MIGUEL ROBERTO FERNÁNDEZ CONTRERAS
TESISTA PARA EL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOPATOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me ha permitido llegar hasta esta etapa de mi vida y seguir avanzando.

A mi asesora y gran maestra, la Dra. Patricia Mercadillo Pérez, por su paciencia, dedicación y enseñanza a lo largo de estos 2 años, de igual forma al Dr. Luis Miguel Moreno López, por su cordialidad, dedicación y enseñanza.

De igual forma, aunque no pueda expresar como yo quisiera lo que siento, siempre estaré agradecido a mis padres (Refugio y Miguel) quienes me han apoyado y soportado en mis buenas y en mis malas, así como apoyo moral de mi hermana (Liliana) y hermano (Adrián), y sin olvidar y no menos importante a mis perritos (Bambám, Braunis, Spocks, París y Rita).

A mis amigos y compañeros residentes quienes siempre han estado en las buenas y las malas, se les aprecia.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Materiales y métodos.....	15
Resultados.....	21
Discusión.....	34
Conclusión.....	37
Bibliografía.....	42
Anexos.	
Anexo 1.Hoja de recolección de datos.....	48

DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE TOX-1 EN LINFOCITOS T CUTÁNEOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PARAPSORIASIS Y MICOSIS FUNGOIDE

RESUMEN

Planteamiento del problema: La micosis fungoide (MF) es el tipo de linfoma cutáneo primario más común, una enfermedad maligna que inicialmente afecta la piel. La MF está caracterizada por una expansión clonal de linfocitos T CD4+ con tropismo cutáneo. La MF tiene un curso clínico indolente y prolongado a lo largo de años y décadas, progresando de parches a placas más infiltradas y eventualmente tumores. En estadios tempranos, la MF está principalmente limitada a la piel, pero en casos más avanzados de MF, los linfocitos malignos se pueden diseminar a nódulos linfáticos, sangre periférica y órganos viscerales. La tasa de supervivencia para la MF depende críticamente en los estadios de la enfermedad, teniendo una supervivencia a 10 años de un 87% en MF en parche, 67-34% en MF en placas y con peor pronóstico con un 27% en MF tumoral. El diagnóstico de la MF está basado principalmente en un algoritmo integrado de criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos. Sin embargo, el diagnóstico de MF estadio temprano es un diagnóstico desafiante aún para dermatólogos y dermatopatólogos experimentados. Bajo la premisa de que el grado de expresión de TOX será mayor en MF en estadios más avanzados, se busca determinar la **el grado de expresión de TOX en linfocitos T cutáneos**. Por lo tanto, se pretende realizar el primer estudio en México que **evalúe el grado de expresión de TOX en linfocitos T cutáneos en pacientes con micosis fungoide y parapsoriasis**. Lo anterior con el fin de adoptar nuevas herramientas inmunohistoquímicas que nos permitan diferenciar entre una parapsoriasis y una MF, y poder hacer el diagnóstico en un estadio temprano de la enfermedad y con ello mejorar la supervivencia de los pacientes.

Objetivo: Determinar el grado de expresión de TOX-1 en los linfocitos T cutáneos en las laminillas de biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y parapsoriasis revisados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de tiempo comprendido entre marzo del 2019 y marzo del 2019.

Material y métodos: Estudio retrospectivo transversal, en que se utilizó laminillas de biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y parapsoriasis, a las cuales se les realizó inmunohistoquímica con el inmunomarcador TOX-1.

Resultados: La micosis fungoide tiene un predominio en la población femenina (56.66 %), con una población adulta que representa el 86.6%, la diferencia más importante fue en la MF en parches donde la población adulta fue mucho mayor que la pediátrica (53.3 vs 3.3%). El grado de expresión de TOX-1, se subdividió de acuerdo a su estadio, en la MF en parches la expresión media fue de 15% en MF en placa expresión media fue de 36.39%, en la MF tumoral solo hubo un caso que expresó más del 50%. El epidermotropismo en la MF en parche estuvo presente en la totalidad de casos de igual forma lo estuvo la MF en placas en donde lo expresaron todas las biopsias, en la MF tumoral el único caso que hubo fue negativo para el epidermotropismo. En el infiltrado dérmico todas las variantes demostraron positividad para este, excepto dos casos en MF en placas que representa el 6.66% de todos los casos de MF.

La parapsoriasis tiene un predominio en la población femenina (58.06 %), y con una población adulta mayor a 18 años de 83.8%. El parámetro de TOX-1 de forma cuantitativa ha mostrado una media de 17.1%. El epidermotropismo estaba presente en un 48.39% y el infiltrado dérmico con positividad del TOX-1 presente en un 87.09%. Se observó una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el diagnóstico histopatológico y el grado de expresión de TOX y la presencia de epidermotropismo e infiltrado dérmico con el grado de expresión TOX.

Conclusión: Si existe una asociación entre el grado de expresión de TOX y el diagnóstico histopatológico (parapsoriasis y micosis fungoide en parche, placa, y tumoral), es decir, el marcador TOX estuvo sobreexpresado en todos los estadios de MF y la expresión de TOX se fue incrementando con la progresión de MF desde su estadio en parche hasta tumoral, sugiriendo una correlación del TOX con la progresión del tumor.

Palabras clave: linfoma cutáneo, micosis fungoide, parapsoriasis, TOX-1.

DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE TOX-1 EN LINFOCITOS T CUTÁNEOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PARAPSORIASIS Y MICOSIS FUNGOIDE

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo primario está definido como una proliferación de linfocitos T, B y NK (Natural Killer, por sus siglas en inglés) clonalmente expandidos en la piel sin evidencia alguna de enfermedad extracutánea en el tiempo del diagnóstico.¹ El diagnóstico de linfoma cutáneo esta principalmente basado en observaciones clínicas y exámenes histológicos de biopsias cutáneas de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).² El linfoma de células B y NK usualmente se presentan como tumores cutáneos, los cuales histológicamente están caracterizados por una infiltración dérmica masiva de células tumorales. Por otra parte, el linfoma cutáneo de células T estadio temprano (LCCT) clínica e histológicamente se asemejan a enfermedades inflamatorias benignas tales como dermatitis atópica (DA), psoriasis, y eczema crónico, las cuales hacen difícil llegar al diagnóstico correcto.³ Por lo que se desea un marcador molecular más simple y útil para el diagnóstico histológico.

La micosis fungoide (MF) es el tipo de linfoma cutáneo primario más común, una enfermedad maligna que inicialmente afecta la piel.¹ La MF está caracterizada por una expansión clonal de linfocitos T CD4+ con tropismo cutáneo.⁴ La MF tiene un curso clínico indolente y prolongado a lo largo de años y décadas, progresando de parches a placas más infiltradas y eventualmente tumores. En estadios tempranos, la MF está principalmente limitada a la piel, pero en casos más avanzados de MF, los linfocitos malignos se pueden diseminar a nódulos linfáticos, sangre periférica y órganos viscerales. La tasa de supervivencia para la MF depende críticamente en los estadios de la enfermedad, teniendo una supervivencia a 10 años de un 87% en MF en parche, 67-34% en MF en placas y con peor pronóstico con un 27% en MF tumoral. El

diagnóstico de la MF está basado principalmente en un algoritmo integrado de criterios clínicos e histológicos.⁵ Sin embargo, el diagnóstico de MF estadio temprano (MFet, MF parche y placa temprana) es un diagnóstico desafiante aun para dermatólogos y dermatopatólogos experimentados, debido a las similitudes morfológicas e histológicas de la MF a las dermatitis inflamatorias benignas (DIB).⁶ Recientemente, el TOX fue propuesto como un marcador molecular potencial para el diagnóstico de MF desde que su expresión fue más alto en MF, distinguiéndolo de DIB.⁷

El TOX es un factor que se une al ADN que regula la transición CD4+CD8- durante la selección positiva de células T.¹⁰ Durante la maduración de células T CD4+, el TOX se inactiva antes de que las de células T CD4+ salgan del timo y nunca se vuelven a expresar otra vez a un nivel significativo en las células T CD4+.¹¹ TOX ha probado ser un gen diana de miR-223 en LCCT.⁹ En años recientes, el gen TOX ha sido probado estar aberrantemente expresado en varios tumores, tales como cáncer pulmonar, cáncer de mama, y leucemia.¹²⁻¹⁶ Además, estudios recientes mostraron que el gen TOX está altamente expresado en lesiones de MFet en comparación con controles.⁷⁻⁸ La expresión de TOX fue observado en una mayor frecuencia en muchos subtipos diferentes de LCCT, incluyendo MF, síndrome de Sézary (SS), y linfoma de células T periféricas, sin específicas (LCTP).⁸

La Parapsoriasis de grandes placas pertenece al espectro clínico de la MF y no puede ser distinguido de otras manifestaciones tempranas de la enfermedad. Se refiere a Parapsoriasis de pequeñas placas a una enfermedad que presenta exclusivamente pequeñas parches no mayores a algunos pocos centímetros. La cual engloba dentro del campo de enfermedades linfoproliferativas tempranas o premalignas. Es importante recalcar que la progresión de la enfermedad es rara, y cuando sucede, toma lugar solo después de períodos de tiempo muy prolongados.¹⁷⁻²⁰

2. ANTECEDENTES

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide es el tipo más común de linfoma cutáneo, ya que representa casi el 50% de todos los linfomas que se originan principalmente en la piel.¹⁻³ Se define como un tumor compuesto por linfocitos T auxiliares epidermotrópicos de tamaño pequeño/mediano (pero las variantes citotóxicas T no son infrecuentes y las células tumorales pueden ser medianas/grandes en estadios avanzados).

La micosis fungoide es la entidad más antigua en el campo de los linfomas cutáneos, descrita hace más de dos siglos, en 1806, por el dermatólogo francés Alibert. Tradicionalmente, se divide en tres fases clínicas: parche, placa y estadio tumoral.

La incidencia de la enfermedad en todo el mundo es probablemente de alrededor de 6-7 casos/10⁶, con muchas variaciones regionales y con un incremento en las últimas décadas.^{21,22} Una estabilización de la incidencia. Se ha observado en los Estados Unidos en el período 1998-2009.²³ Hay una mayor incidencia en pacientes de raza negra²⁴ y la edad promedio de inicio parece ser más joven para negros que para pacientes blancos.²⁵

La micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T caracterizado citomorfológicamente por la proliferación de linfocitos pleomorfos ("cerebriformes") de tamaño pequeño a mediano. Las colecciones intraepidérmicas de linfocitos (llamadas "microabscesos de Darier-Pautrier"), consideradas el sello distintivo de la enfermedad, están presentes solo en una minoría de parches tempranos de micosis fungoide y pueden estar ausentes de lesiones más avanzadas.¹⁹

MICOSIS FUNGOIDE EN PARCHE

Las lesiones tempranas de la micosis fungoide revelan en la gran mayoría de los casos un infiltrado liquenoide parcheado o en forma de banda en una dermis papilar expandida. La epidermis puede ser hiperplásica, normal o atrófica. Predominan los linfocitos pequeños y solo se pueden observar células atípicas en una minoría de casos. Generalmente se encuentra epidermotropismo de linfocitos solitarios, pero los nidos de Darier-Pautrier son raros. Las pistas diagnósticas son la presencia de linfocitos epidermotrópicos con núcleos ligeramente más grandes que los de los linfocitos dentro de la dermis superior, la presencia de linfocitos alineados a lo largo de la capa basal de la epidermis ("epidermotropismo basilar") y la presencia de muchos linfocitos intraepidérmicos en áreas con escasa espongiosis.^{26, 27-33} Esta última característica se conoce como epidermotropismo "desproporcionado", porque unos pocos linfocitos intraepidérmicos pueden observarse en áreas de espongiosis en muchas dermatosis inflamatorias. En este contexto, se debe enfatizar que en unos pocos casos (alrededor del 5% del total) el epidermotropismo puede ser mínimo o faltar por completo, probablemente relacionado con un tratamiento previo (particularmente si el diagnóstico aún no se conoce, a menudo se toman biopsias durante terapia debido a la mala respuesta de las lesiones, y son presentados como "dermatitis resistente a la terapia"). Pequeños focos de epidermotropismo se pueden encontrar en secciones más profundas en estos casos. La dermis papilar muestra una fibrosis de moderada a marcada con haces gruesos de colágeno y un infiltrado de linfocitos tipo liquenoide o parcheado. El edema dérmico generalmente no se encuentra. Los eosinófilos pueden estar presentes, pero no son un hallazgo común en parches y placas de micosis fungoide.³⁴ Las células de Langerhans generalmente aumentan en la epidermis y en la dermis en las lesiones tempranas de la micosis fungoide.

MICOSIS FUNGOIDE EN PARCHE

La micosis fungoide en placas se caracteriza por un denso infiltrado en forma de banda de linfocitos dentro de la dermis superior. Los linfocitos intraepidérmicos dispuestos en los nidos de Darier-Pautrier son un hallazgo común en esta etapa. Citomorfológicamente, predominan las células pleomorfas (cerebriformes) pequeñas / medianas.^{19,34}

MICOSIS FUNGOIDE TUMORAL

En la micosis fungoide tumoral, se encuentra un infiltrado denso, nodular o difuso en toda la dermis, que generalmente afecta grasa subcutánea. El epidermotropismo puede perderse. Los tumores planos se caracterizan histopatológicamente por infiltrados densos confinados a las zonas superficiales y medias de la dermis. En algunos casos, los tumores planos de micosis fungoide pueden presentar un infiltrado predominantemente intersticial. Afectación prominente del tejido celular subcutáneo, simulando un linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea, puede ser observado en algunos casos, así como muy raramente angiocentricidad/angiodestrucción. Debe subrayarse que los tumores de micosis fungoide no se pueden distinguir morfológicamente de los de otros tipos de linfoma cutáneo primario o secundario de células NK/T.¹⁹

PARAPSORIASIS

La parapsoriasis es una dermatosis crónica cuya distinción biológica con respecto a la MF temprana aún no está claramente definida. Dos tipos de parapsoriasis se han delineado: la parapsoriasis de grandes placas y parapsoriasis de pequeñas placas.³⁵ La parapsoriasis de grandes placas (LPP, por sus siglas en inglés) se considera una afección cutánea pre-linfomatosa debido a su comportamiento biológico (evolución potencial hacia una MF franca) y la presencia de alteraciones clínicas, histológicas y/o genotípicas que limitan con la MF temprana. La parapsoriasis en placa pequeña (SPP), también conocida como "dermatitis superficial crónica" o "dermatitis superficial persistente", se considera una dermatosis

crónica reactiva con un curso clínico casi invariablemente benigno.³⁶ Ackerman en 1996,³⁷ declaró que incluso el SPP debería considerarse una afección cutánea pre-linfomatosa y esto es consistente con el hecho de que se ha demostrado que los casos muy raros de SPP evolucionan a MF franca.^{38,39} Del mismo modo, Burg en 1996,⁴⁰ afirmaron que los linfomas cutáneos consisten en un espectro de entidades nosológicamente diferentes, que incluyen SPP y MF. Por otro lado, esta vista introduce el riesgo de considerar a los pacientes con SPP, que tiene casi siempre un comportamiento biológico indolente, junto con los pacientes que tienen un linfoma cutáneo verdadero que amenaza la vida. Esto puede determinar el tratamiento excesivo para pacientes con SPP.

Histológicamente, se presenta como un infiltrado inflamatorio dérmico superficial; el infiltrado está formado por numerosos linfocitos, que en la unión dermoepidérmica se unen para asumir un patrón en banda.^{41,42} Se pueden observar linfocitos únicos en la epidermis en ausencia de espongirosis. Los linfocitos son generalmente pequeños y rara vez muestran núcleos con irregularidad en el contorno. Los microabscesos de Darier-Pautrier, que son muy específicos para MF, están ausentes. Sin embargo, hay que subrayar que los microabscesos de Darier-Pautrier no son una característica de las lesiones tempranas de la MF, ya que generalmente se observan en placas más avanzadas e infiltradas, aunque en la MF temprana se puede observar epidermotropismo de linfocitos solitarios, en pares o en tercias.⁴³

HALLAZGOS INMUNOHISTOQUÍMICOS EN PARAPSORIASIS Y MICOSIS FUNGOIDE

La falta de características clínicas e histológicas, que puedan permitir distinguir la parapsoriasis de la MF temprana, ha llevado a varias investigaciones para evaluar el papel de la inmunohistoquímica en el establecimiento de un diagnóstico concluyente de estas afecciones. En particular, la inmunofenotipificación de células T se ha utilizado para identificar más claramente una proliferación de

células T neoplásicas mediante la demostración de la alteración de la relación CD4 / CD8 y / o la expresión aberrante de antígenos de células T.

La MF se caracteriza por la proliferación neoplásica de las células T CD4 + y, en consecuencia, se considera que una proporción elevada de CD4/CD8 tiene un alto nivel de sensibilidad para distinguir MF de la parapsoriasis.⁴⁴⁻⁴⁷ Sin embargo, una investigación reciente ha demostrado que la proporción de CD4/CD8 no aumentó en la MF temprana en comparación con la parapsoriasis. La proporción de CD4/CD8 se incrementó solo en la etapa tardía de la MF cuando las características clínicas e histológicas fueron generalmente suficientes para establecer el diagnóstico. En este estudio, las dos formas de parapsoriasis, LPP y SPP, se consideraron juntas.⁴⁸

INMUNOMARCADOR TOX-1

El TOX es un factor que se une al ADN que regula la transición CD4+CD8- durante la selección positiva de células T.¹⁰ Durante la maduración de células T CD4+, el TOX se inactiva antes de que las células T CD4+ salgan del timo y nunca se vuelven a expresar otra vez a un nivel significativo en las células T CD4+.¹¹ TOX ha probado ser un gen diana de miR-223 en LCCT.⁹ En años recientes, el gen TOX ha sido probado estar aberrantemente expresado en varios tumores, tales como cáncer pulmonar, cáncer de mama, y leucemia.¹²⁻¹⁶ Además, estudios recientes mostraron que el gen TOX está altamente expresado en lesiones de MFet en comparación con controles.⁷⁻⁸ La expresión de TOX fue observado en una mayor frecuencia en muchos subtipos diferentes de LCCT, incluyendo MF, síndrome de Sézary (SS), y linfoma de células T periféricas, sin específicas (LCTP).⁸

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el nivel de expresión del TOX-1 en linfocitos T cutáneos en pacientes con micosis fungoide y en parapsoriasis, en pacientes del servicio de Dermatopatología, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”?

4. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en los últimos 10 años (2009-2018) se registraron 141 casos de Parapsoriasis y 123 de Micosis fungoide, siendo este último el linfoma cutáneo más frecuente en nuestro servicio.

La importancia de nuestro estudio radica en que existe una confusión en los criterios diagnósticos tanto histológicos como inmunohistoquímicos para poder hacer la diferencia entre el diagnóstico de micosis fungoide y parapsoriasis. Por lo que el anticuerpo TOX-1 que es un receptor nuclear de linfocitos T CD4 cutáneo, podría ayudar a diferenciar y clasificar de mejor manera cada uno de ambos espectros.

5. HIPÓTESIS

1. El grado de expresión de TOX-1 de linfocitos T cutáneos es mayor en pacientes con diagnóstico de micosis fungoide que en aquellos con diagnóstico de parapsoriasis.
2. El grado de expresión de TOX-1 de linfocitos T cutáneos es mayor en pacientes con diagnóstico de micosis fungoide en tumor que en aquellos con diagnóstico de micosis fungoide en placa.
3. El grado de expresión de TOX-1 de linfocitos T cutáneos es mayor en pacientes con diagnóstico de micosis fungoide en edad adulta que en los de edad pediátrica.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Determinar el grado de expresión de TOX-1 en linfocitos T cutáneos en micosis fungoide y parapsoriasis en pacientes mexicanos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

6.2 ESPECÍFICOS

1. Comparación del grado de expresión de TOX-1 en linfocitos T cutáneos entre micosis fungoide estadio en parche y parapsoriasis
2. Determinar el grado de expresión de TOX-1 en linfocitos T cutáneos en micosis fungoide en placa y tumor.
3. Comparar la expresión de TOX-1 en linfocitos T cutáneos en pacientes de edad pediátrica con la de los adultos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Por el diseño	Estudio analítico
Por la maniobra del investigador	Observacional
Por el número de mediciones	Transversal
Por la recolección de los datos	Descriptivo
Por la dirección	Retrospectivo

7.2 POBLACIÓN

Población que cuenta con muestra cutánea de histología recibida del Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

En un periodo de 10 años, en el Hospital General de México se atendieron cerca de 320, 000 pacientes en el área de Dermatología, de estos a 22, 000 se les practicó una biopsia de las cuales 123 corresponden a pacientes con MF.

El tamaño de muestra n , se basa en una proporción y en este caso es la proporción p de pacientes con MF a los que se les practicó una biopsia. Con una confianza de 95% y con un margen de error E de 1.5% (0.015), de acuerdo a la ecuación para n ,

$$n = p(1-p)(Z(0.025) / E)^2$$

donde

n = tamaño de muestra

$$p = 123 / 22,000$$

$$= 0.005591$$

$Z(0.025)$ = valor de la percentila 97.5 de la distribución normal estándar

$$= 1.96$$

E = margen de error entre el valor parametral y el valor estimado, en este caso

$$= 1.5\% = 0.015$$

Sustituyendo estos valores en la ecuación para obtener n , se tiene

$$n = 0.005591(1 - 0.005591)(1.96 / 0.015)^2$$

$$= 94.92 = 95 \text{ casos de MF.}$$

Debido a este número de muestra, estamos sujetos a desarrollar el tamaño de muestra de acuerdo a conveniencia, debido al número de muestras que se pueden desarrollar con el marcador nuclear TOX-1 que es de aproximadamente 100 muestras, por lo que se dividirá para alcanzar a procesar los casos de parapsoriasis, teniendo un aproximado de 30 casos en el grupo de MF y de igual número en el grupo de parapsoriasis, teniendo una reserva para aquellos casos que no se hayan procesado de forma adecuada.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 INCLUSIÓN

Paciente con biopsia de piel con diagnóstico histopatológico de parapsoriasis o micosis fungoide estadio parche, placa o tumor.

Biopsia de piel que cuente con marcador inmunohistoquímico de TOX-1

7.4.2 EXCLUSIÓN

Paciente con biopsia de piel con diagnóstico histopatológico diferente a parapsoriasis o micosis fungoide estadio parche, placa o tumor.

Biopsia de piel que no cuente con marcador inmunohistoquímico de TOX-1

7.5 VARIABLES

Independientes: Edad, género, diagnóstico histopatológico, epidermotropismo, infiltración dérmica.

Dependientes: Nivel de expresión semicuantitativo de TOX-1

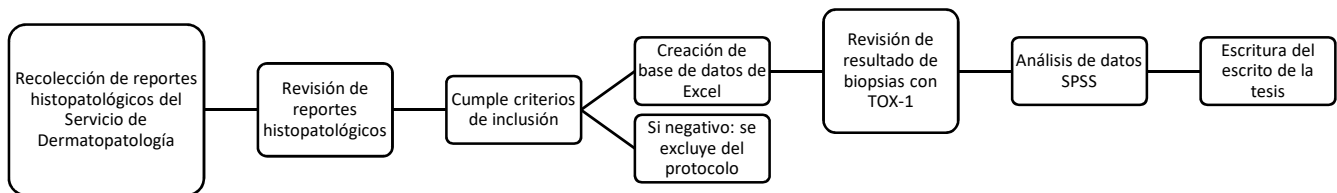
Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Cuantitativa	Nominal	0-99 años
Género	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa	Dicótica	1. Femenino 2. Masculino
Diagnóstico histopatológico	Reporte histopatológico que se incluyen dentro de los criterios de inclusión.	Cualitativa	Ordinal	1. Parapsoriasis 2. MF 3. MF parche 4. MF placa 5. MF tumoral
TOX-1	Expresión nuclear de linfocitos T neoplásicas	Cuantitativa	Discontinua	1. <10% 2. 10-50% 3. >50%
Epidermotropismo	Infiltrado de células linfoides en epidermis	Cualitativa	Dicótica	1. Ausente 2. Presente
Infiltración dérmica	Infiltrado de células linfoides en dermis	Cualitativa	Dicótica	1. Ausente 2. Presente

7.6 PROCEDIMIENTO

1. Se revisará el registro histopatológico e inmunohistoquímico del servicio de Dermatopatología de Hospital General de México del periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre del 2018, para obtener los casos con diagnóstico histopatológico de Micosis fungoide y Parapsoriasis.
2. Se elaborará una base de datos en Microsoft Excel versión 2013, en donde se capturará la información obtenida.
3. Se revisaran laminillas con Hematoxilina y Eosina con diagnósticos de micosis fungoide y parapsoriasis y laminilla con marcador de inmunohistoquímica TOX-1
4. Se realizará el análisis estadístico (IBM SPSS20) de los datos para la interpretación de los resultados obtenidos.

Flujograma



7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión (rango, media, mediana, desviación estándar, proporciones o porcentajes). Para las variables ordinales se utilizó la prueba de U de Mann Whitney, para las variables escalares con distribución normal se utilizó T de student. Para variables escalares con distribución no normal se utilizó la prueba de U de Mann Whitney y para las variables nominales, Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La hipótesis alterna se rechazó si $p \geq 0.05$ a dos colas.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, sobre los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en el título segundo, capítulo I, artículo 17 e inciso I, ésta se consideró una investigación sin riesgo, por entrar en la categoría de estudios en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, puesto que sólo se realizó la revisión de expedientes clínicos y casos de archivo.⁴⁹

Por ello, y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 respecto a los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en el numeral 11.3 donde se establece que en los casos de investigaciones sin riesgo la carta de consentimiento informado no es un requisito para solicitar la autorización del protocolo de investigación.⁵⁰

Se protegió la confidencialidad de los datos de los participantes en la investigación conforme a lo establecido en el artículo 120 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en

la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.⁵¹ Por ello, los datos personales registrados en los expedientes fueron protegidos por los investigadores.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

De acuerdo a la literatura médica y con la expectativa de los resultados que se alcancen con el presente estudio, la relevancia de este estudio radica en poder tener una herramienta para poder clasificar a una neoplasia linfoide como es la micosis fungoide de una dermatosis inflamatoria benigna que es la Parapsoriasis. Este estudio tiene el objetivo de poder ser usado en un futuro cercano por parte del servicio de Dermatopatología dentro de su panel de inmunohistoquímica para el abordaje diagnóstico de las neoplasias linfoides cutáneas. Otro fin, es que sea parte del proyecto de investigación para alcanzar el grado de subespecialidad en Dermatopatología y poder presentar los resultados obtenidos en una revista de dermatología indexada.

10. RECURSOS DISPONIBLES

10.1 RECURSOS HUMANOS

- Investigador principal. Médico Residente de quinto año de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

- Investigador asociado. Jefa del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

- Técnico en Histopatología del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

10.2 RECURSOS MATERIALES

- Fuentes de inclusión de pacientes: base de datos del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Microscopio Axiophot-2 Karl Zeiss
- Computadora laptop HP
- Programa Excel de Microsoft Office y programa SPSS versión 23 de IBM

10.3 RECURSOS FINANCIEROS

Recursos existentes en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Servicio de Patología-Dermatopatología

11. RECURSOS NECESARIOS

Recursos disponibles humanos y financieros disponibles en el Servicio de Patología - Dermatopatología.

12. RESULTADOS

DISEÑO Y DURACIÓN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. La duración del estudio comprendió el periodo entre marzo del 2018 y marzo del 2019. Se estudiaron los expedientes y laminillas con diagnóstico de micosis fungoide y parapsoriasis.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Laminillas y expedientes de pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y parapsoriasis revisados en el servicio de Dermatología que fueron revisados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

En este estudio se estudiaron dos grupos, un grupo fue conformado con los pacientes con diagnóstico histopatológico de parapsoriasis con 31 pacientes y el segundo grupo ha sido con paciente con diagnóstico histopatológico de micosis fungoide y a su vez subdivido en micosis fungoide en parche, placas y tumoral distribuidos en 30 pacientes. A nivel global en ambas poblaciones el género de la población estudiada quedo distribuida con una población femenina que conformaba el 55.7% (n:35) y la masculino 44.3% (n:26) y la edad oscilaba entre la primera década hasta la octava década de la vida.

Teniendo ya definida ambas poblaciones se analizaron las variables previamente descritas como: edad, género, grado de expresión de TOX-1 de forma cuantitativa, como semicuantitativa, diagnóstico histopatológico, epidermotropismo, e infiltrado dérmico.

La parapsoriasis tiene un predominio en la población femenina mayor que la masculina (58.06 vs 41.93%), y con una población adulta mayor a 18 años y está estaba representada por un 83.8%. El parámetro de TOX-1 de forma cuantitativa ha mostrado una media de 17.1% (mínima de 0 y máxima de 40) y semicuantitativamente un 51.61% mostro un nivel de expresión menos a 10% y el otro 48.38% mostro un rango de expresión entre 10 a 50%. El epidermotropismo que se dio positivo fue el que expresara TOX dentro de la epidermis, la proporción que mostró que estaba presente fue un 48.39% y ausente el 51.61% y de igual forma se midió el parámetro de infiltrado dérmico con positividad del TOX-1 presente en un 87.09%. **(Tabla 1)**

La micosis fungoide se subclasificó en MF en parches, placas, tumoral y sin especificar. En la MF en parches que han representado el 13.33% del total de casos, la MF en placas con 59.99% del total, la MF

tumoral solo hubo un caso el cual representa el 3.33% y por último también se incluyeron aquellos diagnósticos de MF sin clasificar que representaron el 13.33%. En forma global tiene un predominio en la población femenina (56.66 vs 43.34%), con una población adulta que representa el 86.6%, la diferencia más importante fue en la MF en parches donde la población adulta fue mucho mayor que la pediátrica (53.3 vs 3.3%). El grado de expresión de TOX-1, se subdividió de acuerdo a su estadio, en la MF en parches la expresión media fue de 15% (mínima de 10 máxima de 20) y con una expresión <10% y de entre 10-150% ambas con 6.66%, en MF en placa expresión media fue de 36.39% (mínima de 5 máxima de 70) un 30% expresaron niveles entre 10-50%, un 20% expresó mayor a 50%, en la MF tumoral solo hubo un caso que expresó más del 50%, por un último la MF sin clasificar presentaba rango más amplios con una media de expresión de 41.43% (mínima de 10 máxima de 70), donde la expresión entre 10-50% y mayor a 50% ambos fueron expresados en un 10% respectivamente. El epidermotropismo en la MF en parche estuvo presente en la totalidad de casos de igual forma lo estuvo la MF en placas en donde lo expresaron todas las biopsias, en la MF tumoral el único caso que hubo fue negativo para el epidermotropismo, y de la MF sin especificar solo hubo un caso que fue negativo. En el infiltrado dérmico todas las variantes demostraron positividad para este, excepto dos casos en MF en placas que representa el 6.66% de todos los casos de MF. **(Tabla 1)**

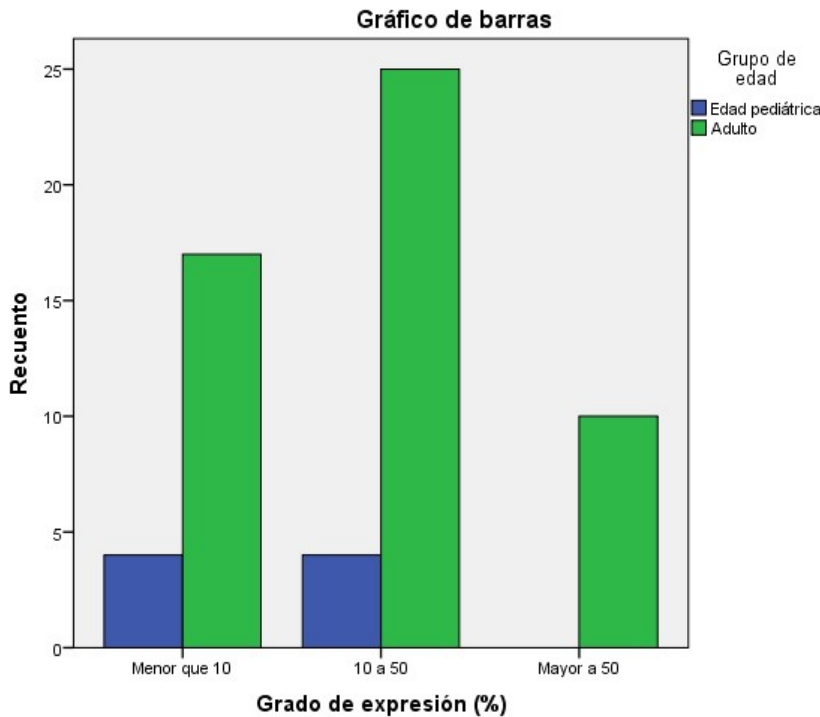
Tabla 1 de resultados de expresión de TOX-1 en micosis fungoide y parapsoriasis					
	Parapsoriasis	MF	MF parche	MF placa	MF tumoral
Género					
<i>Femenino</i>	18 (58.06%)	3 (10%)	3 (10%)	11 (36.66%)	0
<i>Masculino</i>	13 (41.93%)	4 (13.33%)	1 (3.33%)	7 (23.33%)	1 (3.33%)
Porcentaje	50.8	11.5	6.6	29.5	1.6
Expresión TOX	17.1 (0-40)	41.43 (10-70)	15 (10-20)	36.39 (5-70)	60
Expresión TOX					
<i><10</i>	16 (51.61%)	1 (3.33%)	2 (6.66%)	3 (10%)	0
<i>10 a 50</i>	15 (48.38%)	3 (10%)	2 (6.66%)	9 (30%)	0
<i>>50</i>	0	3 (10%)	0	6 (20%)	1 (3.33%)
Grupo de edad					
<i>Edad pediátrica</i>	5 (16.2%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
<i>Adultos</i>	26 (83.8%)	6 (20%)	3 (10%)	16 (53.3%)	1 (3.3%)
Epidermotropismo					
<i>Presente</i>	15 (48.39%)	6 (20%)	4 (13.33%)	18 (60%)	0
<i>Ausente</i>	16 (51.61%)	1 (3.33%)	0	0	1 (3.3%)
Infiltrado dérmico					
<i>Presente</i>	27 (87.09%)	7 (23.33%)	4 (13.33%)	16 (53.33%)	1 (3.33%)
<i>Ausente</i>	4 (12.9%)	0	0	2 (6.66%)	0

Se integró los valores de grado de expresión de TOX-1 y grupo de edad está abarcando tanto edad pediátrica y edad adulta, muestra que en los 8 casos de edad pediátrica (13.11%) tienen una media de expresión 20% y los de edad adulta (86.89%) tienen una media de expresión de 27.5%. Así mismo se aplicaron los mismos parámetros con expresión semicuantitativa de TOX-1 mostrando que en la población pediátrica la mitad (n:4) expresó <10% y la otra mitad (n:4) expresó entre 10-50% de TOX-1. En la población adulta un 41% (n:25) expresó valores entre 10-50% y 28.3% (n:17) menor a 10%.

De igual forma se integraron las variables de expresión de TOX-1 semicuantitativa con el grupo de edad, los cuales muestran parámetros similares, cuando se midió la expresión de TOX-1 menor a 10%, la población femenina lo expresó en un 22.95% (n:14) a diferencia de la masculino que fue de 13.11% (n:8), cuando se midió la expresión entre 10-50% fueron aún más parejos entre la población femenina y

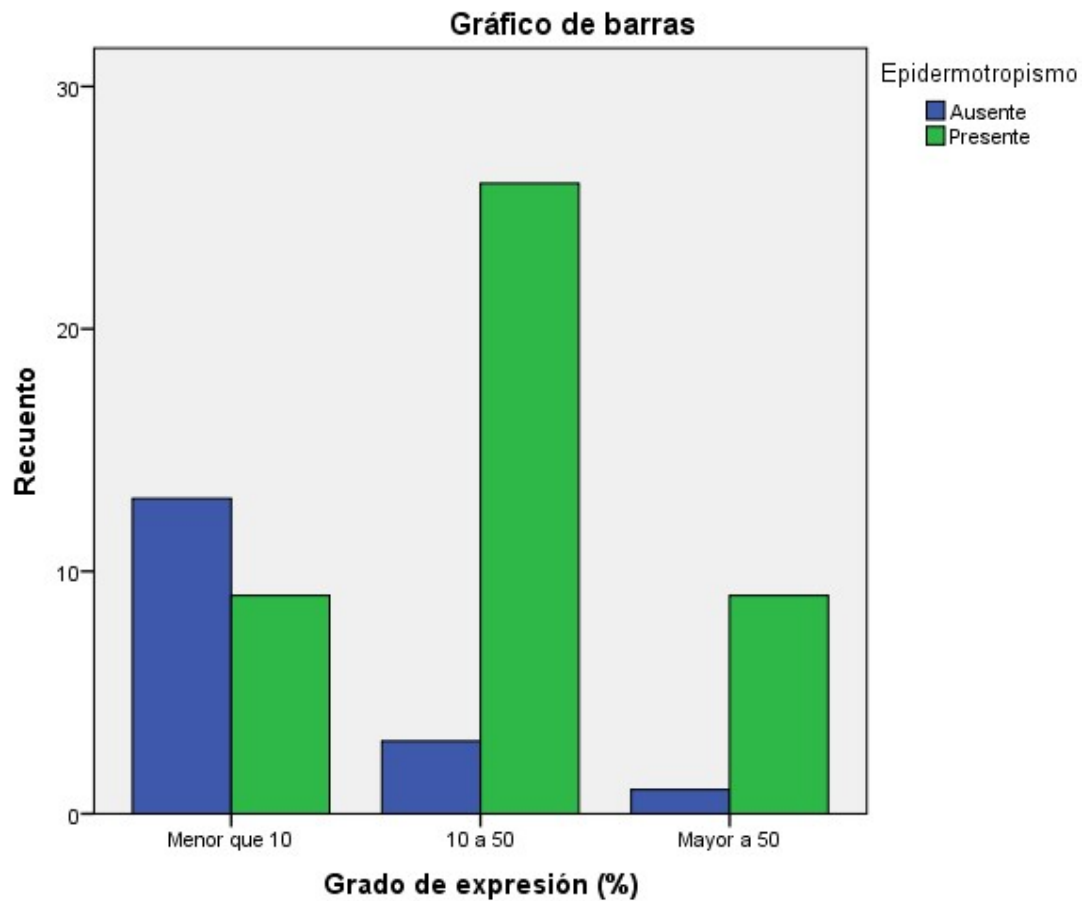
masculina (24.59 (n:15) vs 22.95% (n:14)). El ultimo parámetro de expresión mayor a 50%, la población femenina y masculino fueron similares (9.8% (n:6) vs 6.55% (n:4)). **(Gráfica 1)**

Gráfica 1. Porcentaje de grado de expresión TOX en grupo de edad



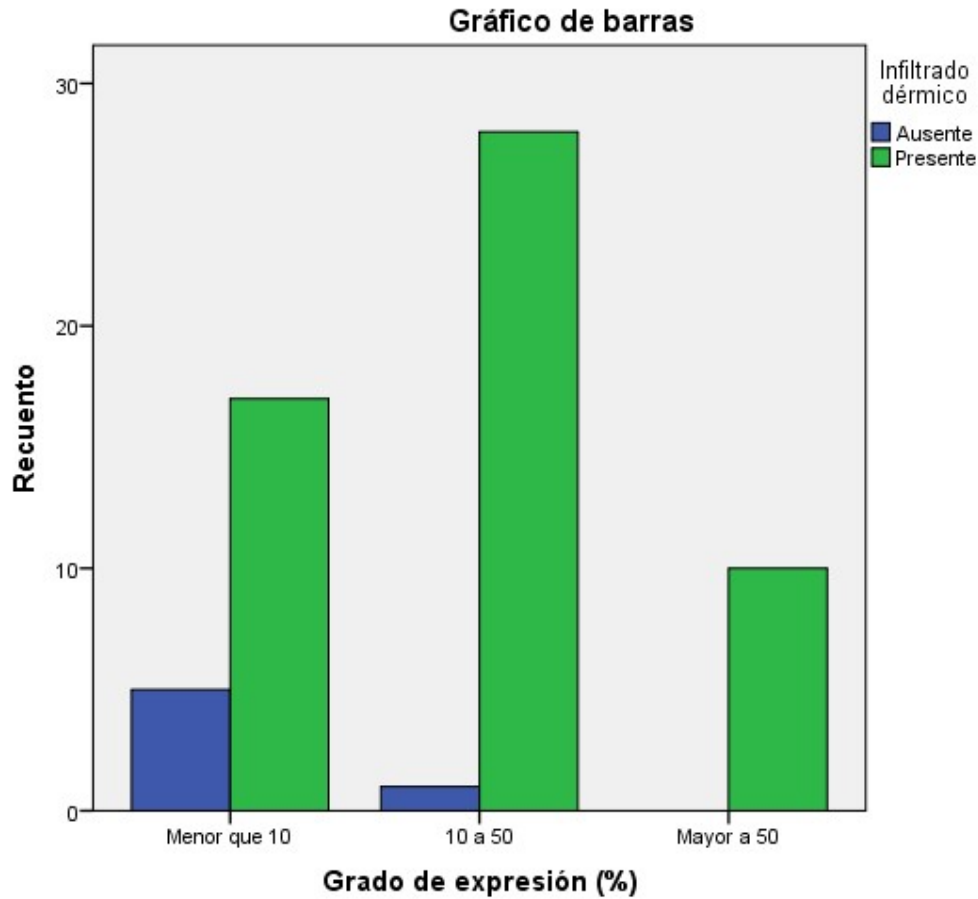
Se continuó integrando las variables de expresión de TOX-1 semicuantitativa con el epidermotropismo, y ha mostrado cuando hay una expresión de TOX-1 menor a 10%, el porcentaje de casos con epidermotropismo presente es de 14.75% (n:9) a diferencia de cuando está ausente sube hasta 21.31% (n:13). En cambio notorio señalar que hay epidermotropismo presente en casos con expresión de TOX-1 entre 10-50% en el 42.62% (n:26) de los casos, siendo igual de marcado esta tendencia con epidermotropismo presente cuando la expresión es mayor de 50% de expresión de TOX-1 en el 14.75% (n:9) a diferencia de cuando está ausente con 1.6% de los casos. **(Gráfica 2)**

Gráfica 2. Porcentaje de grado de expresión TOX con epidermotropismo



Integrando las variables de expresión de TOX-1 semicuantitativa con el infiltrado dérmico, ha mostrado cuando hay una expresión de TOX-1 menor a 10%, el porcentaje de casos con infiltrado dérmico presente es de 27.86% (n:17) y cuando está ausente es de 8.19% (n:5). Marcado fue la presencia de infiltrado dérmico en expresión de TOX-1 entre 10-50% con 45.9% (n:28) y solo en uno estuvo ausente 1.63% (n:1), y estuvo presente en todos los casos con expresión de TOX-1 mayor a 50% con 16.39% (n:10). **(Gráfica 3)**

Gráfica 3. Porcentaje de grado de expresión TOX con infiltrado dérmico

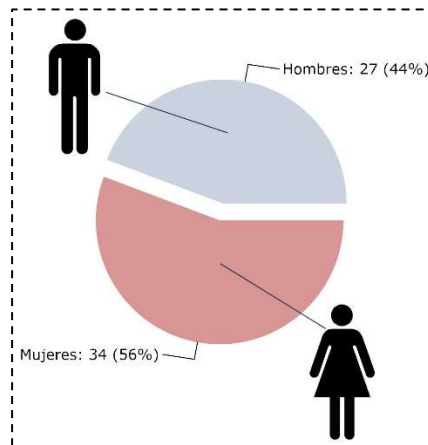


ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

SEXO

Posterior a la recolección de datos, con base en la matriz generada, se realizó el análisis estadístico descriptivo y posteriormente el inferencial. Se utilizó el programa “R-Studio”, “Excel” y “Smartdraw” para el análisis. En total fueron 61 pacientes, donde el 55.7% resultó ser femenino y el 44.3% fue masculino, pudiendo decir que la población se mantuvo relativamente proporcional.

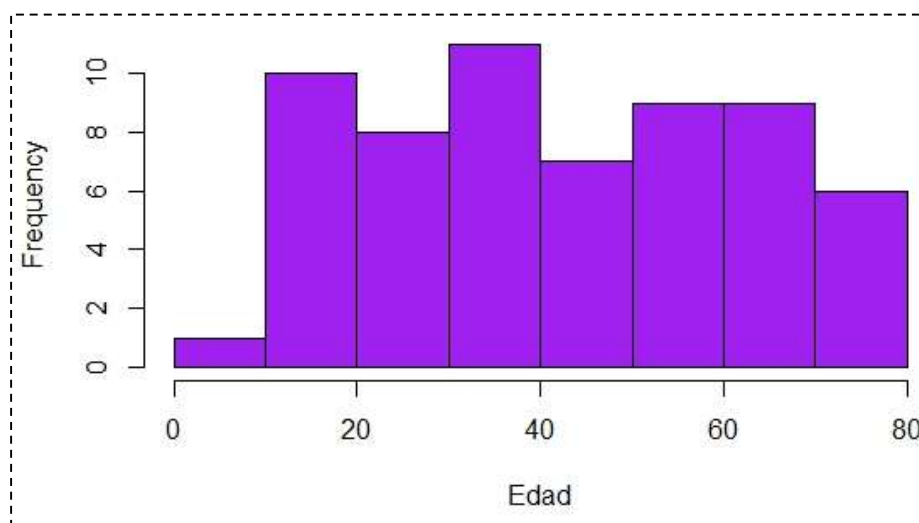
Gráfica 4. Porcentaje según sexo de los pacientes



EDAD

En cuanto a la edad, podemos observar un rango amplio, donde el mínimo de edad fue de 6 años y el máximo de 77 años, con una media aritmética de 43 años y una mediana de 41, con una desviación estándar de +/- 19, lo que significa que, al no ser una muestra muy homogénea en cuanto a la edad, convendría generar sub-grupos.

Gráfica 2. Porcentaje según edad de los pacientes



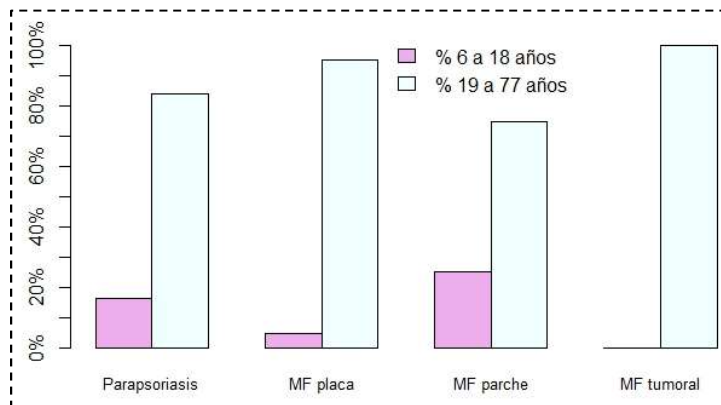
DIAGNÓSTICO Y GRUPO DE EDAD

Por otro lado en cuanto al tipo de diagnóstico podemos observar, que de cada 10 pacientes, 5 se encuentran dentro de Parapsoriasis, significando una clara predominancia, y en contraste, tan sólo el 1.6% fue diagnosticado con MF tumoral.

Diagnóstico	Absolutos	%
Parapsoriasis	31	50.8
MF placa	21	34.4
MF parche	8	13.1
MF tumoral	1	1.6
Total	61	100.0

Se mencionó con anterioridad, que, debido al rango de edad, fuese adecuado generar rangos al interior, por lo que se estableció un corte de rango, mismo que fue de menores de 18 años, resultando el 13.1% mientras que los pacientes de más de 18 a 77 años resultaron el 86.9%, claramente una mayoría. Posterior a este análisis, se generó un cruce más preciso, dividiendo los rangos de edad según el tipo de diagnóstico, resultando la siguiente gráfica, donde se puede observar, que en contraste el MF tumoral como diagnóstico, los pacientes fueron completamente adultos, mientras que en la Parapsoriasis es donde podemos ver que casi el 20% fueron infantes (el porcentaje más alto).

Gráfica 3. Porcentaje según grupo de edad de los pacientes



ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Observando el tipo de variables generadas en el protocolo, se determinó que las pruebas inferenciales para probar hipótesis serían la probabilidad de asociación con base en la *Chi cuadrada* (X^2), generando los siguientes resultados.

1. Diagnóstico y grado de expresión de TOX.

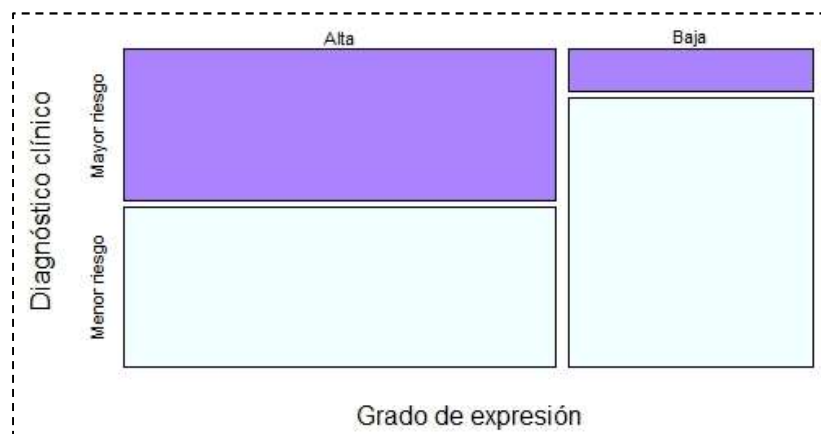
Tabla 2*2 de absolutos del diagnóstico y grado de expresión de TOX

Grado de expresión	Mayor riesgo	Menor riesgo	Total
Alta	19	20	39
Baja	3	19	22
Total	22	39	61

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba Chi cuadrada (X^2), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

Hipótesis nula. H_0 = No hay una asociación significativa entre el diagnóstico y grado de expresión de TOX.

Hipótesis alterna. H_1 = Hay una asociación significativa entre el diagnóstico y grado de expresión de TOX.



Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados: $p\text{-value} = 0.0138 < \alpha = 0.05$

Conclusión. Hay una asociación significativa entre el diagnóstico y grado de expresión de TOX. Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna. Si existe una asociación significativa entre el diagnóstico y grado de expresión de TOX, ambas variables están asociadas.

2. Edad y grado de expresión de TOX

Tabla 2*2 de absolutos según edad y grado de expresión de TOX			
Rango de edad	Mayor riesgo	Menor riesgo	Total
Menores de 18 años	1	7	8
Mayores de 18 años	21	32	53
Total	22	39	61

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba Chi cuadrada (X^2), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

Hipótesis nula. $H_0 =$ No hay una asociación significativa entre la edad (rango de edad) y grado de expresión de TOX.

Hipótesis alterna. $H_1 =$ Hay una asociación significativa entre la edad (rango de edad) y grado de expresión de TOX.



Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados: $p\text{-value} = 0.2739 > \alpha = 0.05$

Conclusión. No hay una asociación significativa entre la edad (rango de edad) y grado de expresión de TOX. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula. No existe una asociación significativa entre la edad (rango de edad) y grado de expresión de TOX entre ambas variables están asociadas.

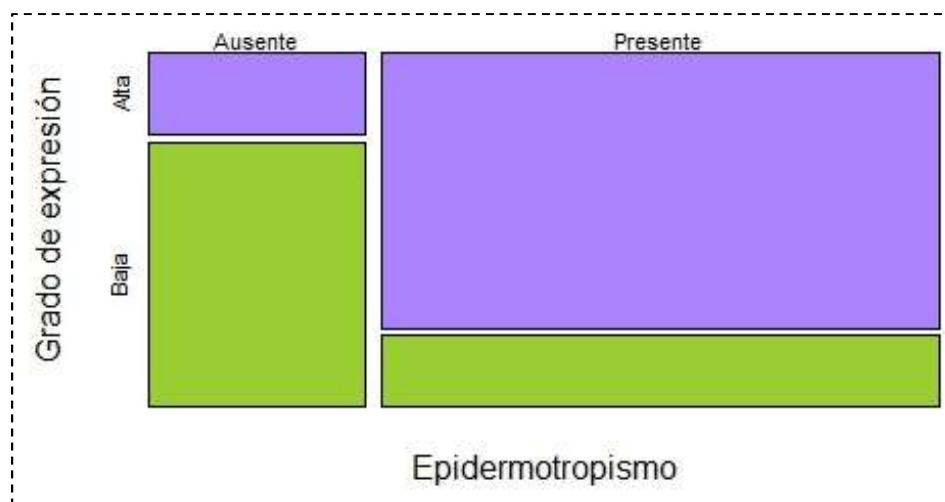
3. Epidermotropismo y grado de expresión de TOX

Epidermotropismo	Alta	Baja	Total
Ausente	4	13	17
Presente	35	9	44
Total	39	22	61

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba Chi cuadrada (X^2), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

Hipótesis nula. H_0 = No hay una asociación significativa entre epidermotropismo y grado de expresión de TOX.

Hipótesis alterna. H_1 = Hay una asociación significativa entre epidermotropismo y grado de expresión de TOX.



Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados: $p\text{-value} = 0.0001 < \alpha = 0.05$

Conclusión. Hay una asociación significativa entre epidermotropismo y grado de expresión de TOX.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna. Existe una asociación significativa entre epidermotropismo y grado de expresión de TOX, ambas variables están muy asociadas.

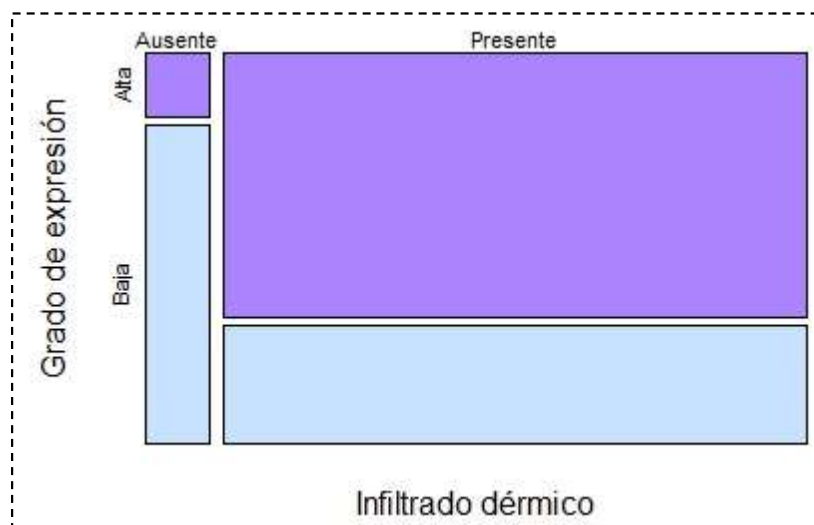
4. Infiltrado dérmico y grado de expresión de TOX

Infiltrado Dérmico	Alta	Baja	Total
Ausente	1	5	6
Presente	38	17	55
Total	39	22	61

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba Chi cuadrada (χ^2), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

Hipótesis nula. H_0 = No hay una asociación significativa entre el infiltrado dérmico y grado de expresión de TOX.

Hipótesis alterna. H_1 = Hay una asociación significativa entre el infiltrado dérmico y grado de expresión de TOX.



Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados: $p\text{-value} = 0.03 < \alpha = 0.05$

Conclusión. Hay una asociación significativa entre el infiltrado dérmico y grado de expresión de TOX.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna. Existe asociación significativa entre el infiltrado dérmico y grado de expresión de TOX, hay asociación entre ambas variables están asociadas.

DISCUSIÓN

La micosis fungoide es el tipo de linfoma cutáneo primario más común, una enfermedad maligna que inicialmente afecta la piel.¹ La incidencia anual es de 0.2-0.4 casos por 100,000 habitantes y la relación hombre-mujer 1.6-2/1. Puede aparecer en personas jóvenes, e incluso en niños, pero se presenta en mayor frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida.^{1,52,53} La MF está caracterizada por una expansión clonal de linfocitos T CD4+ con tropismo cutáneo.⁴ La MF tiene un curso clínico indolente y prolongado a lo largo de años y décadas, progresando de parches a placas más infiltradas y eventualmente tumores. En estadios tempranos, la MF está principalmente limitada a la piel, pero en casos más avanzados de MF, los linfocitos malignos se pueden diseminar a nódulos linfáticos, sangre periférica y órganos viscerales. Teniendo una supervivencia a 10 años de un 87% en MF en parche, 67-34% en MF en placas y con peor pronóstico con un 27% en MF tumoral. El diagnóstico de la MF está basado principalmente en un algoritmo integrado de criterios clínicos e histológicos.^{5,27,53}

En un estudio previo en el 2008 por González y colaboradores observaron mayor prevalencia en la población masculina que en la femenina en las MF y un grupo de edad con una media de 55 años (mínima 16 y máxima 81 años), en nuestro estudio tuvo mayor predominio de la población femenina con una media de edad de 43 años (mínima 6 máxima 77 años).⁵²

El TOX contiene un dominio que se une al ADN, la cual le permite regular la transcripción modificando la estructura de cromatina local y modulando la formación de complejos multiprotéicos. El TOX tiene un rol importante en el desarrollo de los linfocitos T aunque la función aún permanece incierta y las circunstancias cuando el TOX es expresado también permanecen inciertas. El TOX es altamente expresado en el timo y entrega linfocitos T en desarrollo, pero después de salir del timo y cuando entra al tejido periférico, los linfocitos T CD4 maduros nunca más vuelven a expresar TOX a un nivel significativo. Bajo condiciones normales, el gen TOX es principalmente expresado en el timo seguido del hígado y del cerebro, se expresa pobremente o está ausente en la piel normal. Ya que TOX ha demostrado una marcación específica para las células linfoides de MF en las células epidermotrópicas tempranas en microabscesos de Pautrier, se puede concluir que el TOX está principalmente derivada de células de MF una clona maligna diferentes a las células T de la respuesta inmune. Sin embargo, no está claro si esa alta expresión de TOX está involucrado en un control apropiado del sistema inmune dirigido en contra de la MF, por lo que necesitaría más estudios.

Zhang y colaboradores fueron los primeros en sugerir al TOX como marcador molecular para el diagnóstico histopatológico de MF estadios tempranos comparados con las dermatosis inflamatorias benignas⁷ y posteriormente Huang y colaboradores confirmaron la hipótesis en todo el espectro de biopsias de MF.¹¹ Consistentes con sus hallazgos, nuestro estudio encontró que la expresión de TOX estaba sobreexpresado en MF que comparativamente con la parapsoriasis, en nuestro estudio se dividió en dos grupos: uno de menor riesgo que incluye a la MF en parche y a la parapsoriasis y un grupo de mayor riesgo que incluye a la MF en placas y tumoral, el cual demostró que hay una asociación significativa entre el diagnóstico histopatológico y el grado de expresión de TOX. En el presente estudio, el marcador TOX estuvo sobreexpresado en todos los estadios de MF y la expresión de TOX se fue

incrementando con la progresión de MF desde su estadio en parche hasta tumoral, sugiriendo una correlación del TOX con la progresión del tumor.

Yu y colaboradores⁵⁴ hicieron un estudio midiendo el grado de expresión de TOX de células tumorales en 3 poblaciones diferentes: una población presentaba MF que se clasificaba de acuerdo a su estadio en parche, placa o tumoral. Otra población fue clasificada como dermatosis inflamatorias benignas (DIB) en donde se incluyeron diagnósticos como psoriasis, dermatitis atópica y liquen plano y la última población estaba constituida por pacientes sanos con piel normal, la forma de medición del TOX fue semicuantitativa, aplicando parámetros de expresión <10%, 10-50% y >50%, que ha mostrado primeramente en la piel normal el grado de expresión de TOX menor a 10% fue de un 100%, posteriormente se analizó a los pacientes con MF y de acuerdo a su estadio ha mostrado que la MF en parche un 71% de los casos expresó TOX en 10-50%, seguido por un 19% de casos con expresión >50% y solo 10% de los casos tenían una expresión menor a 10%. La MF en placas tuvo una expresión de TOX >50% en el 70% de los casos, seguido por un 20% de los casos con expresión entre 10-50% y por último en la MF tumoral el 100% de los casos tuvo una expresión >50%. La DIB tuvo en el 80% de los casos una expresión de TOX <10% y solo un 20% de estos presentaban entre 10-50% de expresión de TOX. Este estudio se adecua a una comparación con el nuestro, ya que la población de MF que ellos presentaron fueron de 35 casos y el nuestro fue de 30, aunque en proporción ellos tienen más casos de MF estadio en parche y el nuestro tiene más MF en placas, debido a que nuestros pacientes ya llegan al servicio con un grado más avanzado de la patología, además en nuestro estudio lo ha comparado directamente con la parapsoriasis y el otro se hizo en el que se incluyeron varias patologías inflamatorias. En nuestro estudio la MF en parche solo hubo 4 pacientes de estos 50% expresó TOX menos a 10% y el otro 50% de los casos expresó TOX entre 10-50%, lo más remarcable fue la expresión de TOX en MF en placa ya que un 50% tuvo una expresión TOX entre 10-50% y un 33.3% de los casos fue mayor al 50% y solo un

16.6% de los casos fue menor del 10%, y de la MF tumoral el 100% de los casos expresaron TOX mayor del 50%. Finalmente es diferente comparar una población de dermatosis inflamatorias benignas que contra parapsoriasis, hay que recordar que es muy controvertido la relación de parapsoriasis y micosis fungoide, ya que hay una falta de consenso entre considerarlo como una entidad “precancerosa”, “premaligna” y de “malignidad temprana”, y también de la MF estadio temprano si se considera un cáncer o no.^{55,56}

Nuestro estudio es el primero en estudiar el grado de expresión de TOX en pacientes con parapsoriasis en el cual el grado de expresión de TOX fue similar ya que un 51% de los casos expresaron menos del 10% y cerca del 49% de los casos tienen una expresión entre 10-50%, y eso se podría explicar que los casos con mayor expresión realmente fueran estadios iniciales de MF, ya que si bien en este estudio no se clasifico a la parapsoriasis de pequeñas o grandes placas, esta última variante tiende a evolucionar a una MF, y esto se puede correlacionar con los casos de parapsoriasis con un grado de expresión alto, que para este estudio fue expresión de TOX arriba de 10%, en nuestro análisis estadístico inferencial, observamos que existe una asociación significativa de mayor grado de expresión de TOX en todos los casos que tuvieron epidermotropismo e infiltrado dérmico. Así como no hay asociación significativa entre el grado de expresión de TOX y el grupo de edad, es decir, aunque la MF se presenta entre la quinta y sexta década de la vida, no tiene relación con la expresión de TOX y por ende con algún estadio en particular de MF.

CONCLUSIONES

- El grado de expresión del marcador TOX en linfocitos T cutáneos está asociado con diagnóstico de micosis fungoide de mayor riesgo. Es decir, un mayor grado de expresión representa un mayor grado de asociación con micosis fungoide en placas y tumoral y a menor grado de expresión se

asocia con parapsoriasis y micosis fungoide en parche. Esto concuerda con la literatura, ya que la expresión del gen TOX en los linfocitos T CD4 se encuentra ausentes en la piel normal y aumenta en las clonas malignas de los linfocitos T CD4 en los procesos linfoproliferativos.

- El estadio de micosis fungoide más frecuente encontrado fue la MF en placa, la mayoría de estos expresan una media de TOX de 36%, siendo más frecuente en el género femenino en edad adulta.
- El epidermotropismo presentó una asociación estadísticamente significativa con el grado de expresión de TOX, esto tiene relevancia ya que se puede utilizar para asociar los procesos linfoproliferativos con epidermotropismo y mayor grado de expresión de TOX como MF.
- El infiltrado dérmico presentó una asociación estadísticamente significativa con el grado de expresión de TOX, esto tiene relevancia ya que se puede utilizar para asociar los procesos linfoproliferativos con epidermotropismo y mayor grado de expresión de TOX como MF.
- El marcador del gen TOX en los linfocitos T cutáneos tiene la solidez para ser una herramienta útil en el panel de inmunohistoquímica para los linfomas cutáneos de células T, pero hace falta tener más experiencia en el manejo de este marcador por la elevada dificultad para la inmunotinción de las muestras, sin obviar el hecho que a la fecha es un marcador nuclear caro, por lo que dificultaría su uso de forma rutinaria.

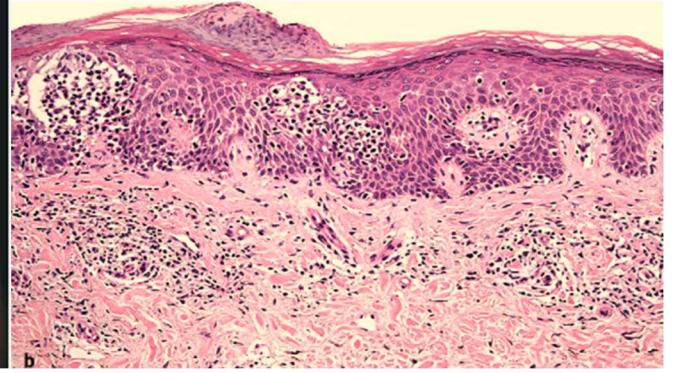


Fig. 1. Parapsoriasis. Clínica e histología

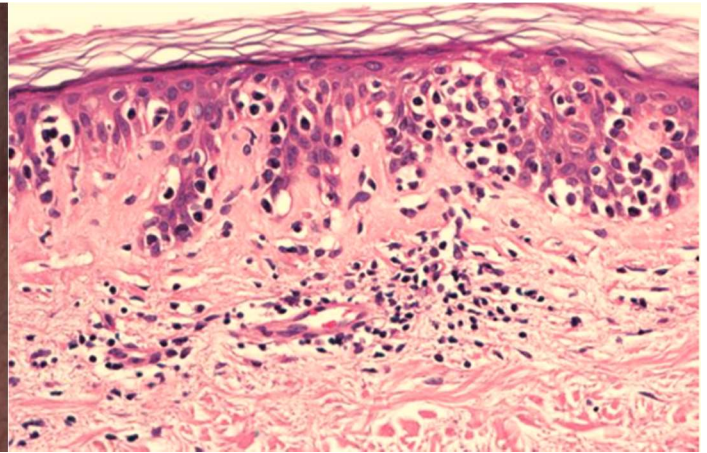


Fig. 2. Micosis fungoide en parche. Clínica e histología

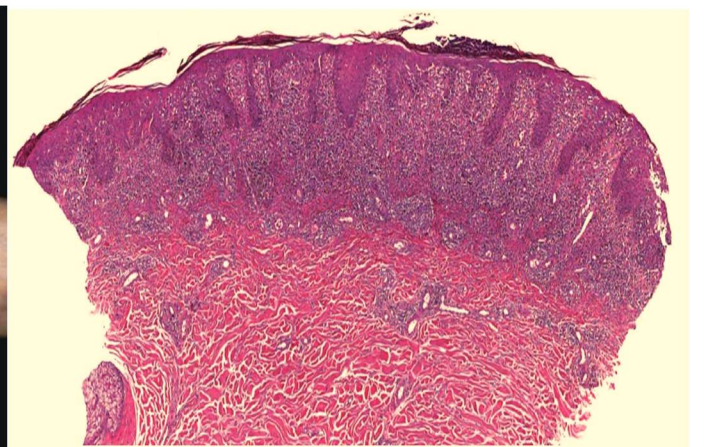


Fig. 3. Micosis fungoide en placa. Clínica e histología

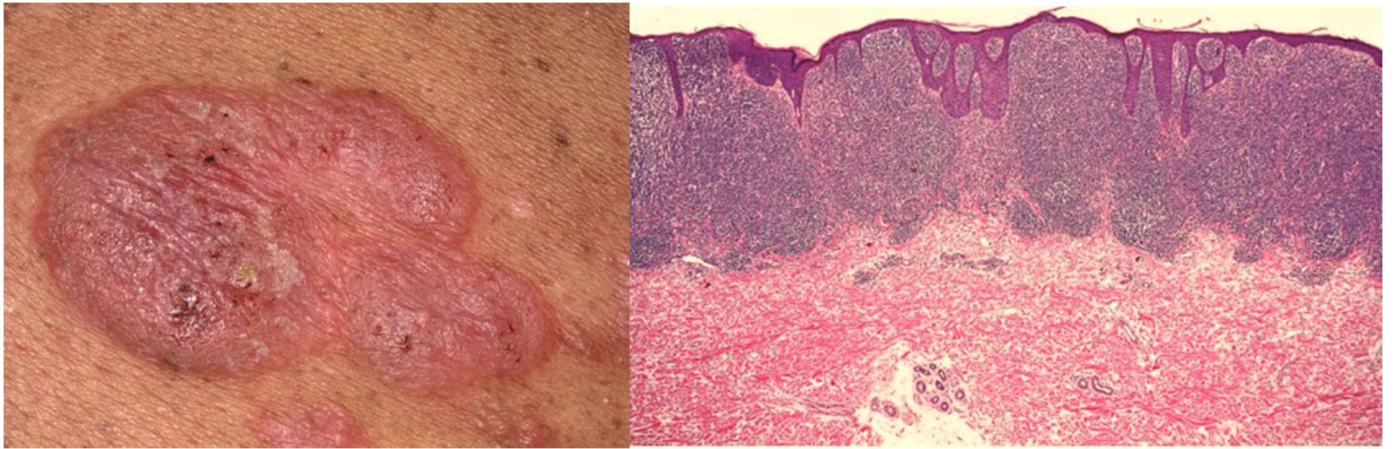


Fig. 4. Micosis fungoide tumoral. Clínica e histología

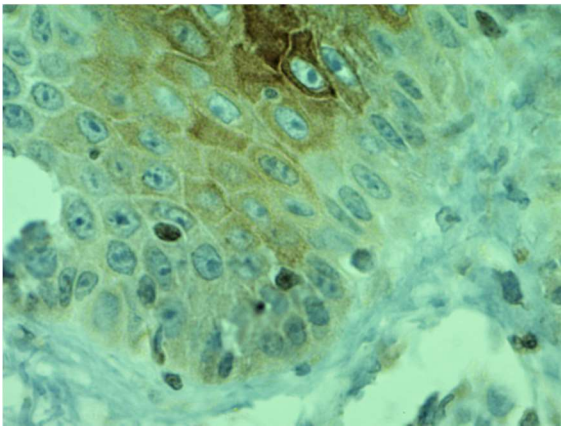


Fig. 5. Parapsoriasis. Inmunohistoquímica TOX Expresión 10%

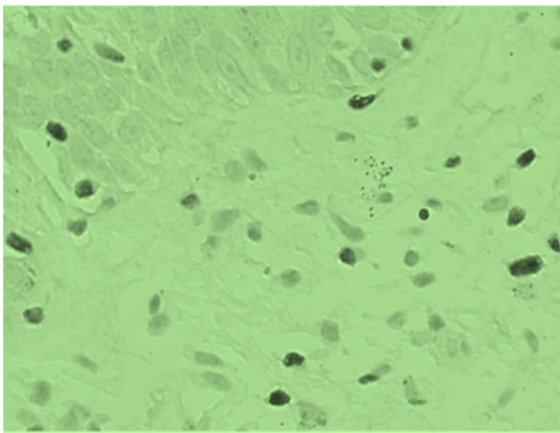


Fig. 6. Micosis fungoide parche. Inmunohistoquímica TOX Expresión 20%

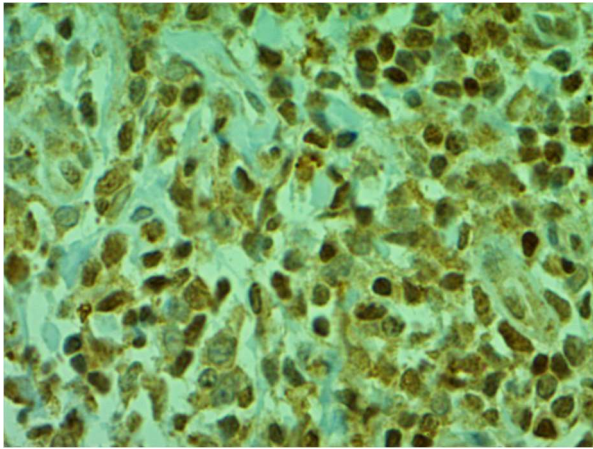


Fig. 7. Micosis fungoide placa. Inmunohistoquímica TOX Expresión 60%

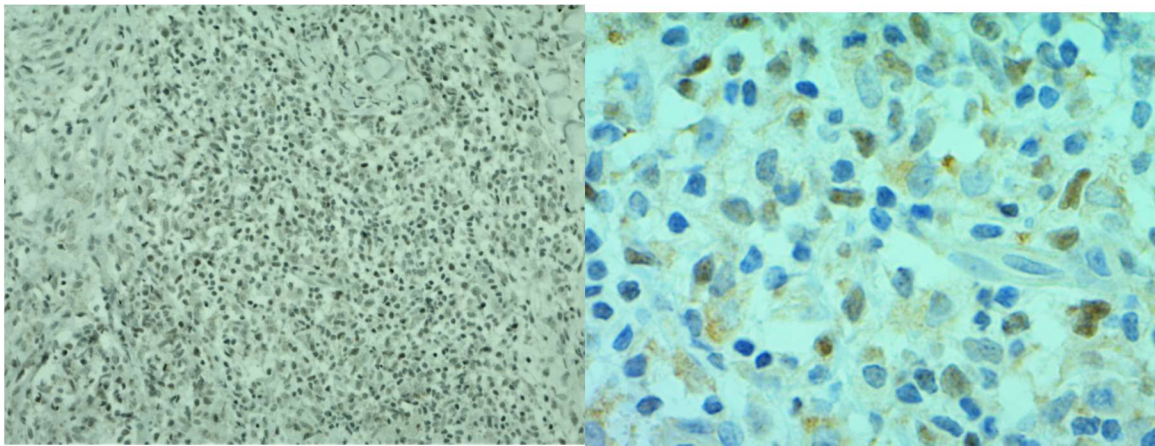


Fig. 8. Micosis fungoide tumoral. Inmunohistoquímica TOX Expresión 60%

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al (2005) WHO-EORTIC classification for cutaneous lymphoma. *Blood* 2005105:3768–3785
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon, 2008 pp 296–298
3. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 201164:1–6
4. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoide. *N Engl J Med* 2004 350: 1978–1988
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoide and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007 110: 1713–1722
6. Arai E, Katayama I, Ishihara K Mycosis fungoide and Sezary syndrome in Japan. Clinicopathologic study of 107 autopsy cases. *Pathol Res Pract* 1991 187: 451–457
7. Zhang Y, Wang Y, Yu R, Huang Y, Su M, et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoide. *J Invest Dermatol* 2012 132: 1698–1706
8. Morimura S, Sugaya M, Suga H, Miyagaki T, Ohmatsu H, et al. (2014) TOX expression in different subtypes of cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol Res* 2014.
9. McGirt LY, Adams CM, Baerenwald DA, Zwerner JP, Zic JA, et al. miR-223 regulates cell growth and targets proto-oncogenes in mycosis fungoide/cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014 134: 1101–1107

10. He X, He X, Dave VP et al (2005) The zinc finger transcription factor Th-POK regulates CD4 versus CD8 T-cell lineage commitment. *Nature* 2005 433:826–833
11. Huang Y, Litvinov IV, Wang Y, Su MW, Tu P, et al. Thymocyte selection-associated high mobility group box gene (TOX) is aberrantly over-expressed in mycosis fungoide and correlates with poor prognosis. *Oncotarget* 5: 2014; 4418–4425
12. Tessema M, Yingling CM, Grimes MJ, Thomas CL, Liu Y, et al. Differential epigenetic regulation of TOX subfamily high mobility group box genes in lung and breast cancers. *PLoS One* 7:2012 e34850
13. Lobbardi R, Pinder J, Martinez-Pastor B, Theodorou M, Blackburn JS et al. (2017). TOX Regulates Growth, DNA Repair, and Genomic Instability in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov* 2017; 1336-1353
14. Huang Y, Su MW, Jiang X, Zhou Y. Evidence of an oncogenic role of aberrant TOX activation in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015 26;125(9):1435-43
15. Kempf W. TOX - what role does it play in cutaneous lymphomas? *Br J Dermatol*. Aug 2016 ;175(2):248-9
16. McGirt LY, Degeysys CA, Johnson VE, Zic JA, Zwerner JP, Eischen CM. TOX expression and role in CTCL. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. 30(9):1497-502
17. Burg G, Dummer R, Nestle FO, et al. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoide and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:567–572.
18. Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, et al. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoide. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005;85: 318–323
19. Cerroni L, *Skin Lymphoma The Illustrated Guide*, Wiley Blackwell, 4th Edition, 2014

20. Belousova IE, Vanecek T, Samtsov AV, et al. A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoide: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of “nonprogressive” small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:474–482
21. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854–859.
22. Saunes M, Lund Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol* 2009; 160:376–379
23. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1295–1299
24. Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:359–375
25. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoide: a retrospective study with a focus on eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:967–971
26. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoide. A morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:550–560
27. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defning early mycosis fungoide. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053–1063.
28. Furmanczyk PS, Wolgamot GM, Kussick SJ, et al. Diagnosis of mycosis fungoide with different algorithmic approaches. *J Cut Pathol* 2010;37:8–14.
29. Shapiro PE, Pinto FJ. Te histologic spectrum of mycosis fungoide/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18: 645–667.

30. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoide: an EORTC Cutaneous Lymphoma Study Group investigation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:40–50.
31. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoide: criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol* 1979;1: 5–26
32. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, et al. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoide. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1423–1430.
33. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, et al. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoide: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28: 174–183.
34. Dalton SR, Chandler WM, Abuzeid M, et al. Eosinophils in mycosis fungoide: an uncommon finding in the patch and plaque stages. *Am J Dermatopathol* 2012;34:586–591
35. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK. Parapsoriasis: a complex issue. *Skinmed* 2007;6:280–6
36. Wood GS, Hu Chung-Hong, Garrett AL. Parapsoriasis and pityriasis lichenoides. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 7th ed. New York: McGraw Hill Publishing; 2008. p. 236–40
37. Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoide!. *Arch Dermatol* 1996;132:562–6
38. Vakeva L, Sarna S, Vaalasti A, Pukkala E, Kariniemi AL, Ranki A. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoide. *Acta Derm Venereol* 2005;85:318–23

39. Belousova IE, Vanecek T, Samtsov AV, Michal M, Kazakov DV. A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoide: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of “nonprogressive” small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:474–82
40. Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoide and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:567–72.
41. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoka K, Harada R, Nishikawa T. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:419–22
42. Glusac EJ. Criterion by criterion, mycosis fungoide. *Am J Dermatopathol* 2003;25:264–9
43. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoide. Criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol* 1979;1:5–26
44. Bruce R, Smoller BR. Immunoperoxidase techniques in the evaluation of cutaneous lymphocytic infiltrates. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:300–407
45. Izbán KF, Hsi ED, Alkan S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoide on paraffin-embedded tissue sections. *Mod Pathol* 1998;11:978–82
46. Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoide. *J Cutan Pathol* 1999;26: 169–75.
47. Stevens SR, Ke MS, Birol A, Terhune MH, Parry EJ, Ross C, et al. A simple clinical scoring system to improve the sensitivity and standardization of the diagnosis of mycosis fungoide type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data. *Br J Dermatol* 2003;149:513–22

48. Gambichler T, Bischoff S, Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Expression of proliferation markers and cell cycle regulators in T cell lymphoproliferative skin disorders. *J Dermatol Sci* 2008;49:125–32.
49. Diario Oficial de la Federación, Secretaría de Gobernación [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 [citado el 2 de octubre de 2018]. Disponible desde: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
50. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Presidencia de la República [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Ley General de Salud [citado el 28 de octubre de 2018]. Disponible desde: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
51. Diario Oficial de la Federación, Secretaría de Gobernación [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares [citado del 28 de octubre de 2018]. Disponible desde: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5226005&fecha=21/12/2011
52. Gonzalez I, Alcalá D, Medina A, Torres S. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico “Pascua”: experiencia de 20 años, *DermatologíaCMQ*2008;6(4):221-226
53. Lessin S. “Cutaneous T-Cell Lymphoma Epidemiology”. *ArchDermatol* 2007; 143: 916-917.
54. Yu X, Liu Y, Liu Y, Sun Q. TOX Acts an Oncological Role in Mycosis Fungoides. *PLoS ONE* 10(3): e0117479
55. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 34 (2017) 3–14
56. Cerroni L. Cutaneous lymphoid proliferations: a clinicopathological continuum?. *DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY* 16:9, 2010

ANEXO 1

Datos para hoja de recolección de datos

- Iniciales del nombre: _____
- Edad: _____ años
- Género: Femenino () Masculino ()
- Número de expediente de dermatología: _____
- Diagnóstico clínico: _____
- Diagnóstico histopatológico:
 - () Parapsoriasis () Micosis Fungoide Parche
 - () Micosis Fungoide Placa () Micosis Fungoide Tumor
- Grado de expresión de anticuerpo TOX-1
 - Grado de expresión: ____
 - () <10% () 10-50% () >50%
- Epidermotropismo
 - () Presente () Ausente
- Infiltrado dérmico
 - () Presente () Ausente