



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte II)

L. Fuertes^a, C. Santonja^b, H. Kutzner^c y L. Requena^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^c Dermatopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen, Alemania

Recibido el 28 de enero de 2012; aceptado el 2 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Dermatopatología;
Inmunohistoquímica;
Marcadores en
infecciones cutáneas;
Marcadores
musculares;
Endoteliales;
Neurales;
Neuroendocrinos;
Linfo-hematológicos;
Melanocíticos;
Metástasis cutáneas

KEYWORDS

Dermatopathology;
Immunohistochemistry;
Markers in skin
infections;
Muscle markers;
Endothelial markers;

Resumen La dermatopatología incluye una larga lista de entidades, algunas con una histopatología muy similar. La inmunohistoquímica representa una importante herramienta de ayuda en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico de muchas de las neoplasias cutáneas. La inmunohistoquímica es también la mejor técnica para determinar el origen de un tejido o la diferenciación de las células neoplásicas. En muchos casos, la inmunohistoquímica permite un diagnóstico más preciso de los distintos procesos infiltrando la piel. Este artículo revisa el papel de la inmunohistoquímica en el estudio de la diferenciación y el comportamiento biológico de la mayoría de las neoplasias que pueden afectar a la piel. Se revisan las técnicas de inmunoperoxidasa, se discute la utilidad de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia y se presentan una serie de problemas diagnósticos en los que la inmunohistoquímica puede resultar muy útil. En cada caso, la finalidad es llegar a un diagnóstico concreto y definitivo. En esta segunda parte de nuestra revisión se analizan los anticuerpos más útiles y específicos en el estudio de las infecciones cutáneas, así como de las neoplasias epiteliales, musculares, vasculares, linfohematológicas, neurales, neuroendocrinas y melanocíticas afectando a la piel. Al final, se incluye una breve revisión del perfil inmunohistoquímico de las metástasis cutáneas de neoplasias malignas viscerales.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Review of the Most Commonly Used Antibodies (Part II)

Abstract Dermatopathology includes a long list of disorders, some of which have very similar histopathology. Immunohistochemistry is an important auxiliary tool for diagnosis and differential diagnosis, and for predicting the outcome of many skin tumors. It is also the main technique for determining the origin of a tissue or the differentiation of neoplastic cells. In many cases, immunohistochemistry provides a more accurate diagnosis of the different processes that infiltrate the skin. This review examines the role of immunohistochemistry in studying

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lrequena@fjd.es (L. Requena).

Neural markers;
Neuroendocrine
markers;
Lymphatic and
hematologic markers;
Melanocytic markers;
Skin metastases

the differentiation and biological behavior of the majority of tumors that can involve the skin. We review immunoperoxidase techniques, discuss the utility of the most commonly used antibodies, and highlight a number of diagnostic problems in which immunohistochemistry may be very useful. In each case, the goal is to reach a specific and definitive diagnosis. In the second part of our review, we examine the most useful and specific antibodies in the study of skin infections and of epithelial, muscular, lymphatic and hematologic, neural, neuroendocrine, and melanocytic neoplasms that affect the skin. Finally, we include a brief review of the immunohistochemical profile of skin metastases of malignant visceral tumors.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Anticuerpos utilizados en la identificación de microorganismos en infecciones cutáneas

Solo un pequeño grupo de estos marcadores son realmente útiles en dermatopatología, ya que habitualmente otros métodos diagnósticos como el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son de mayor rendimiento diagnóstico. Además, la identificación inmunohistoquímica de estos microorganismos o sus antígenos requiere un diagnóstico previo de presunción muy específico¹.

El anticuerpo anti-citomegalovirus (CMV) muestra un patrón de tinción nuclear en infecciones tempranas y nuclear más citoplasmático en las infecciones tardías.

En la actualidad existen anticuerpos comercializados que permiten detectar material genómico por separado de los virus herpes simple 1 y 2 (VHS1 y VHS2) (fig. 1), así como del virus varicela-zóster (VVZ) en las infecciones cutáneas por estos virus. En todos estos casos se observa un patrón de tinción tanto citoplasmática como nuclear. Sin embargo, la mayor positividad se detecta en células diferentes según cual sea el tipo de virus herpes responsable, ya que las infecciones por VHS1 y VHS2 muestran positividad en los queratinocitos epidérmicos, mientras que en los casos de infecciones por VZV la máxima inmunotinción se observa en

las células de la vaina radicular externa del folículo piloso y en los sebocitos de la glándula sebácea; por el contrario, los queratinocitos epidérmicos suelen resultar negativos para el VVZ, al menos en las fases iniciales de la infección².

La inmunotinción para la proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (VEB) (*latent membrane protein/LMB, EBV*) muestra un patrón de tinción citoplasmático. Este marcador resulta útil en el diagnóstico de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, el linfoma de Hodgkin y otros linfomas. Resulta, además, positivo en el 25-50% de los carcinomas de cavum. En dermatopatología, además de en el estudio de los linfomas previamente citados, también es útil para demostrar la presencia de material genómico del VEB en lesiones de leucoplasia vellosa de los pacientes con sida^{3,4}.

El anticuerpo anti-virus herpes 8 (HHV8) muestra un patrón de tinción nuclear. El virus herpes 8 es capaz de infectar distintos tipos celulares en los que generalmente se encuentra en forma latente como una estructura episómica nuclear. El anticuerpo anti-HHV8 permite la detección del antígeno nuclear latente (LNA) del herpes virus 8 humano implicado en la patogenia de algunas neoplasias, como el sarcoma de Kaposi (fig. 2), la enfermedad de Castleman sistémica y los linfomas primarios de cavidades, resultando

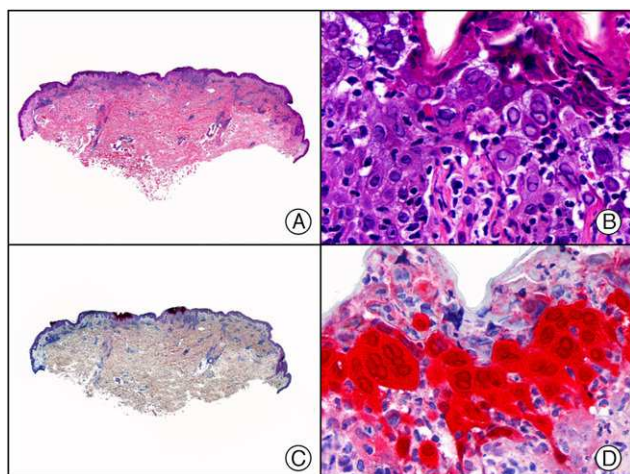


Figura 1 Herpes simple. A) Visión panorámica. B) Característico efecto citopático del virus herpes simple, mostrando núcleos de los queratinocitos con marginación periférica de su cromatina. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con anticuerpo anti-VHS-1. D) Positividad para el anticuerpo anti-HSV-1 en las mismas células que mostraban el efecto citopático herpético.

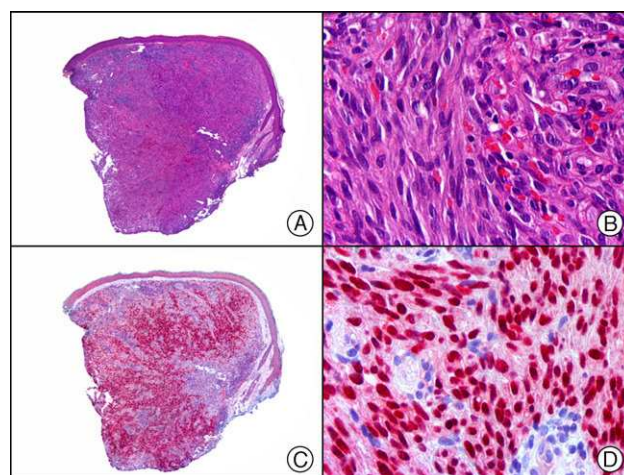


Figura 2 Sarcoma de Kaposi en fase nodular. A) Visión panorámica. B) Detalle de la morfología fusiforme de las células neoplásicas con algunos hematíes entre ellas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con HHV-8. D) Positividad de la mayoría de los núcleos de las células neoplásicas para el HHV-8.

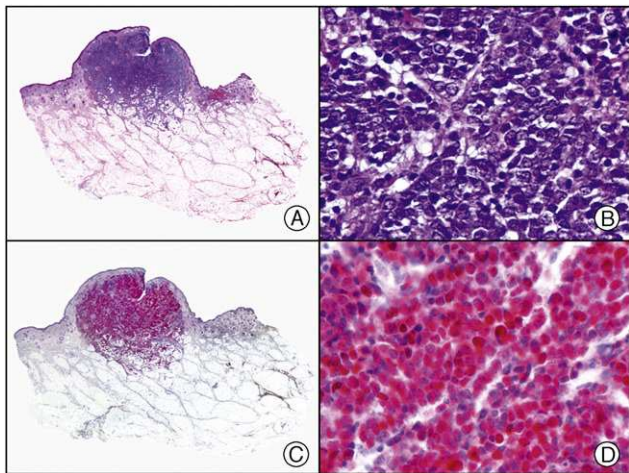


Figura 3 Tumor de Merkel. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células neoplásicas mostrando una cromatina nuclear finamente granular. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con anticuerpo anti-poliomavirus. D) Detalle de la intensa positividad para el poliomavirus en el núcleo de las células neoplásicas.

muy útil para su diagnóstico y el diagnóstico diferencial histopatológico con sus simuladores^{5,6}.

Recientemente, se ha demostrado la integración clonal de un nuevo poliomavirus en el núcleo de las células del tumor de Merkel y el DNA de este virus puede demostrarse en las células tumorales, tanto por PCR como por inmunohistoquímica⁷ (fig. 3). Este poliomavirus no es absolutamente específico del tumor de Merkel, porque también se ha encontrado en algunos carcinomas espinocelulares de pacientes inmunodeprimidos, pero parece desempeñar un papel etiológico fundamental en la histogénesis del tumor de Merkel.

El parvovirus B19 (PVB19) puede demostrarse inmunohistoquímicamente en el endotelio de los capilares congestivos de la dermis papilar de las lesiones cutáneas del síndrome de púrpura en guantes y calcetines (fig. 4) y de eritema infeccioso⁸⁻¹⁰.

Recientemente se ha comercializado un anticuerpo policlonal antitreponemas que permite la identificación mediante inmunohistoquímica del agente etiológico de la sífilis, el *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), sobre tejido fijado en formol e incluido en parafina, proporcionando mayor sensibilidad y especificidad que las técnicas histoquímicas clásicas de impregnación argéntica como las tinciones de Steiner o Warthin-Starry¹. Se ha descrito un patrón de inmunotinción diferente en las lesiones cutáneas o mucosas de sífilis primaria y secundaria: las lesiones del chancro sifilítico muestran mayor número de treponemas dispuestos en la interfase entre el epitelio epidérmico y la dermis subyacente, así como también perivascularmente alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis papilar en las lesiones cutáneas y del corion en lesiones mucosas, mientras que las lesiones de sífilis secundaria muestran mayor abundancia de treponemas solo en la interfase entre el epitelio de la epidermis o la mucosa y la dermis o el corion subyacente¹¹ (fig. 5). Sin embargo, no debemos olvidar que este anticuerpo no es absolutamente específico, ya que tiñe también

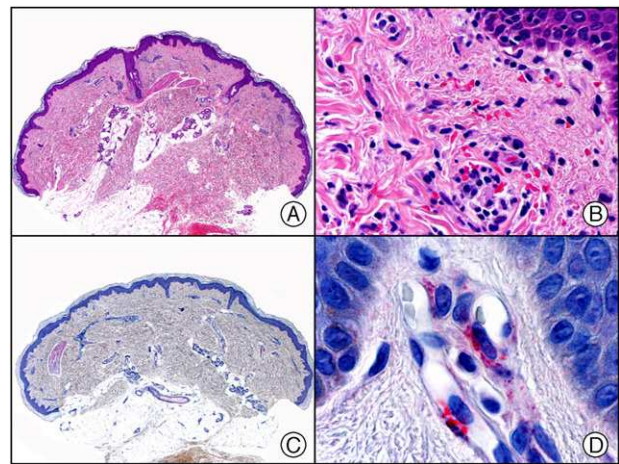


Figura 4 Síndrome de púrpura en guantes y calcetines. A) Visión panorámica. B) Infiltrado linfocitario y hematíes extravasados alrededor de las vénulas poscapilares de la dermis superficial. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con anticuerpo anti-PVB19. D) Positividad en el citoplasma de las células endoteliales para el PVB19.

otras espiroquetas además del *T. pallidum*, por lo que puede dar falsos positivos cuando se sospeche sífilis en lesiones mucosas.

El anticuerpo policlonal anti-bacilo de Calmette-Guérin (anti-BCG, B124) ha demostrado ser de una gran utilidad como técnica de cribaje en biopsias cutáneas cuando se sospecha una infección bacteriana o micótica, ya que, además de todas las micobacterias, tiñe también prácticamente todas las bacterias, tanto las Gram positivas como las Gram negativas (fig. 6), así como las esporas e hifas de los dermatofitos y otras infecciones micóticas cutáneas. Sin embargo, no tiñe las leishmanias ni los virus. Podría decirse de una manera coloquial, que la inmunotinción con este anticuerpo

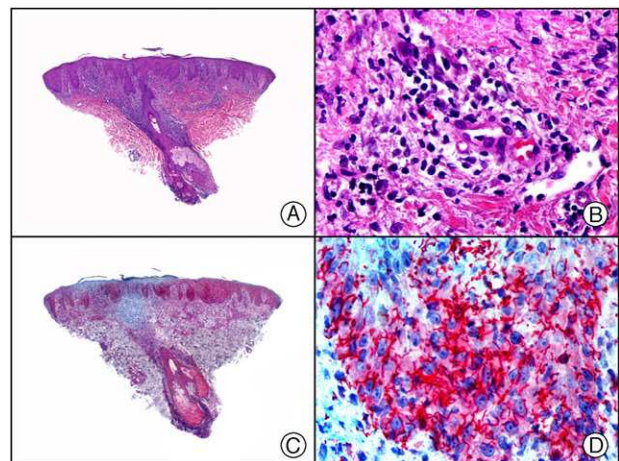


Figura 5 Sífilis secundaria. A) Visión panorámica. B) Endotelios prominentes e infiltrado perivascular con alguna célula plasmática. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con anticuerpo anti-*Treponema pallidum* (*T. pallidum*). D) A gran aumento se observan numerosas espiroquetas salpicando el epitelio epidérmico que muestran una intensa positividad con el anticuerpo anti-*T. pallidum*.

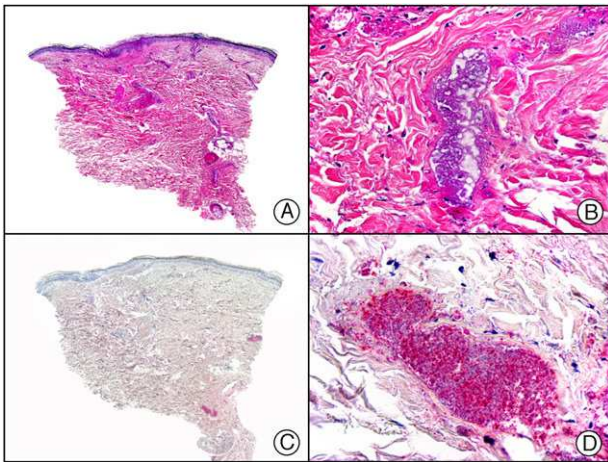


Figura 6 Ectima gangrenoso. A) Visión panorámica. B) A gran aumento se observa un granulado basófilo en la luz y las paredes de los vasos que corresponde a numerosos microorganismos de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con anticuerpo anti-BCG. D) Detalle de la positividad con anti-BCG de la *P. aeruginosa* en la luz y la pared de un vaso de la dermis profunda.

equivale a una tinción que sumase en una sola los resultados de las tinciones con Gram y PAS¹².

Procesos linfoproliferativos

El CD45 es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosinofosfatasa. Es también conocido como antígeno común leucocitario (LCA, del inglés *leukocyte common antigen*) y se expresa tanto en células leucocitarias de la serie mieloide (fig. 7) como en algunas células de la serie linfoide, así como en las neoplasias hematológicas tales como el linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple o incluso en las neoplasias no hematológicas como el sarcoma histiocítico o en metástasis de tumores neuroendocrinos. Las 2 isoformas

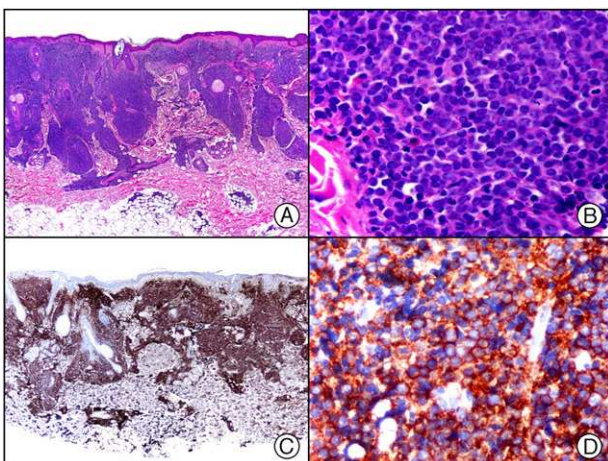


Figura 7 Infiltración cutánea por leucemia mieloide crónica. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células mieloides infiltrando la dermis. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD45. D) Detalle de la positividad de las células neoplásicas para CD45.

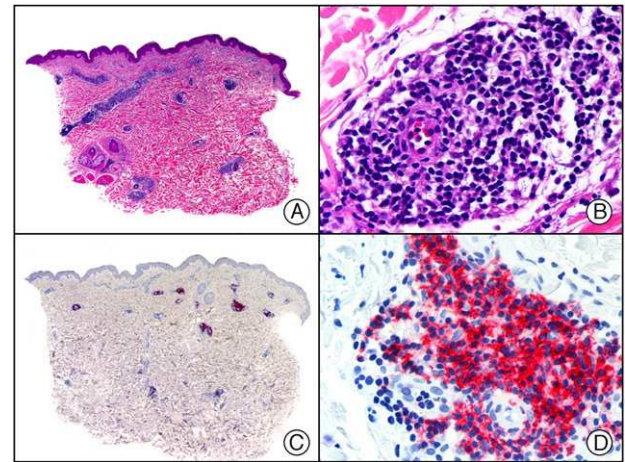


Figura 8 Infiltración cutánea por leucemia linfática crónica de células B. A) Visión panorámica. B) Infiltrado de linfocitos de pequeño tamaño alrededor de los vasos de la dermis. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD20. D) Positividad de las células neoplásicas para CD20.

de CD45 de mayor importancia son CD45RO y CD45RA. La isoforma CD45RA es la isoforma de mayor peso molecular y se expresa en los linfocitos T *naive* circulantes, que son reconocidos por anticuerpos monoclonales anti-CD45RA. La isoforma CD45RO es la forma de menor peso molecular, se expresa en los linfocitos T circulantes tras su activación y se asocia con la adquisición de memoria inmunológica (células T de memoria)¹³.

Linfocitos B

El CD20 es un marcador específico de células B. Se expresa aproximadamente en el 98% de los linfomas de células B y de la leucemia linfática crónica B (fig. 8), en el 50% de las leucemias B agudas linfoblásticas y solo en el 10% de los linfomas plasmablasticos, mielomas y plasmocitomas. Este marcador se expresa también en el 20% de las células de Reed-Sternberg de la enfermedad de Hodgkin. Es importante recordar que los linfomas B tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) pueden perder la expresión de CD20¹⁴.

La expresión de CD79a precede a la expresión de CD20 durante la ontogenia de la célula B y desaparece después del CD20 en estadios tardíos de su diferenciación, por lo tanto las células plasmáticas resultan positivas para CD79a y negativas para CD20. El CD79a marca células B maduras e inmaduras, identificando la mayoría de neoplasias de células B, incluyendo la leucemia B aguda linfoblástica (pre-B LLA), linfomas B tratados con rituximab y el 50% de las neoplasias de células plasmáticas¹⁵ (fig. 9).

Los factores específicos de transcripción de células B Pax5, BOB1, Blimp-1, OCT2, MUM1, Bcl6 y CD10 pueden utilizarse también como marcadores diagnósticos. El Pax5 se expresa en estadios tempranos del desarrollo, mientras que el OCT1 y el BOB1 se expresan en células B maduras y el MUM1 y el Blimp-1 están asociados con diferenciación plasmocítica. Este Pax5 codifica la síntesis de un factor de transcripción específico de células B que se expresa

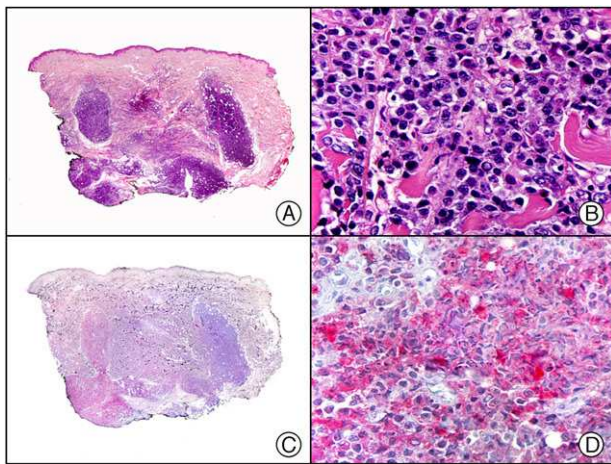


Figura 9 Infiltración cutánea específica por mieloma múltiple. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células plasmáticas neoplásicas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD79a. D) Positividad de las células plasmáticas neoplásicas para CD79a.

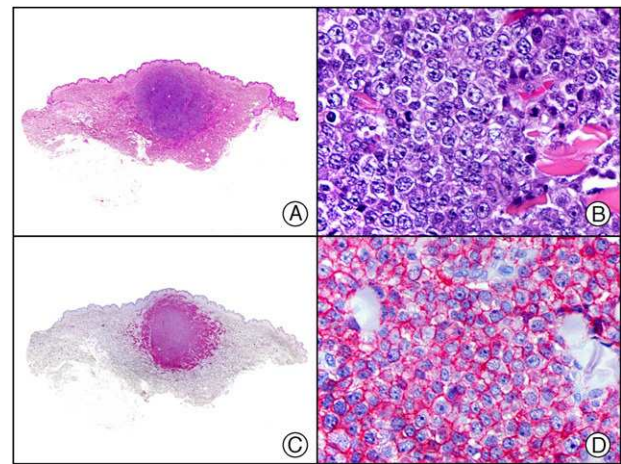


Figura 10 Infiltración cutánea específica por mieloma múltiple. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células plasmáticas neoplásicas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con MUM-1. D) Positividad de las células plasmáticas neoplásicas para MUM-1.

en las células pre-B y posteriormente en todos los estadios de desarrollo de las células B hasta célula plasmática (en las que se encuentra regulado negativamente y, por lo tanto, no se expresa). Este marcador tiñe con patrón nuclear casi todos los linfomas de células B, incluidos la leucemia linfática aguda pre-B, el linfoma B difuso de células grandes sin diferenciación plasmocítica (CD20 negativo) y los linfomas postratamiento con rituximab CD20 negativos. Resulta negativo en los tumores con diferenciación de células plasmáticas¹⁵.

El MUM1/IRF4 es una proteína nuclear de 50 kDa codificada por el gen MUM1, que se identificó originalmente en el mieloma múltiple. La expresión de la proteína MUM1 está limitada a las células de linaje linfocítico y melanocítico. Se trata de un marcador de células B posfoliculares y de células activadas, especialmente útil en la caracterización de la histogénesis de los linfomas B de célula grande. Se expresa, por tanto, además de en el mieloma múltiple (fig. 10), en el linfoma B difuso de células grandes y en células T activadas. El estudio de la expresión de MUM1, junto con el de CD10 y Bcl-6, permite delimitar 2 categorías con distinto pronóstico, los linfomas B de tipo centro germinal y los linfomas B de tipo células activadas, que son mucho más agresivos. También se ha observado que la expresión de MUM1 y OCT2 es mucho más intensa en el linfoma primario cutáneo de células B de tipo piernas en comparación con la observada en el linfoma primario cutáneo de células B folicular, pudiendo ser ambos positivos para Bcl6¹⁵.

El Bcl6 es un protooncogén que codifica una proteína de 95 kDa que se expresa en las células B de los centros germinales normales de la amígdala y en los linfomas relacionados. Está implicado en el reordenamiento 3q27 de los linfomas no Hodgkin, así como en linfomas de célula grande de tipo B, linfoma de Burkitt y en el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico o esclerosis nodular. Este marcador es negativo en el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal y positivo en el linfoma cutáneo de células B centrofolicular (LCCB)¹⁶ (fig. 11).

El Bcl2 es una proteína inhibidora de la apoptosis. El protooncogén Bcl-2 se expresa en la mayoría de células T, pero no se expresa en los linfocitos B normales activados¹⁷. Identifica los LCCB de la zona marginal, la mayoría de los LCCB de células grande de tipo piernas y es negativo en la mayoría de los LCCB foliculares (fig. 12). Además, nos puede ayudar en el diagnóstico del origen de un linfoma B folicular cutáneo, ya que un intenso marcaje para este marcador en un linfoma B folicular indica generalmente que se trata de un linfoma de origen ganglionar que se ha extendido secundariamente a la piel y, por tanto, de peor pronóstico¹⁶. En la tabla 1 se resume la utilidad de estos factores de transcripción de células B en el diagnóstico de linfomas B cutáneos.

La expresión de Bcl1/ciclina D1 es relativamente sensible (50-70%) y específica de linfomas B de células del manto.

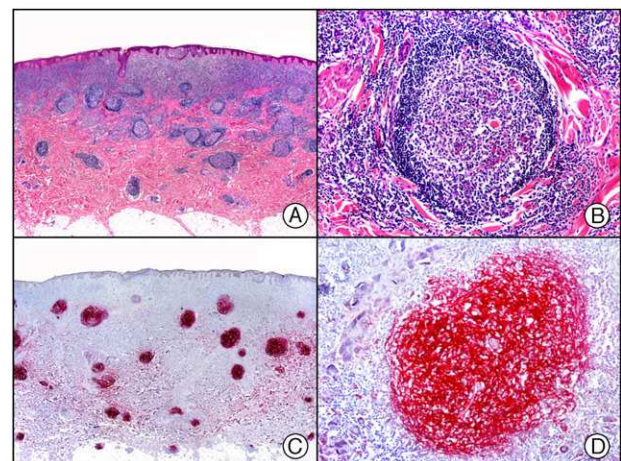


Figura 11 Linfoma cutáneo primario de células B folicular. A) Visión panorámica. B) Detalle de uno de los folículos linfoides neoplásicos con centro germinal. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con Bcl-6. D) Positividad de los linfocitos neoplásicos para el Bcl-6.

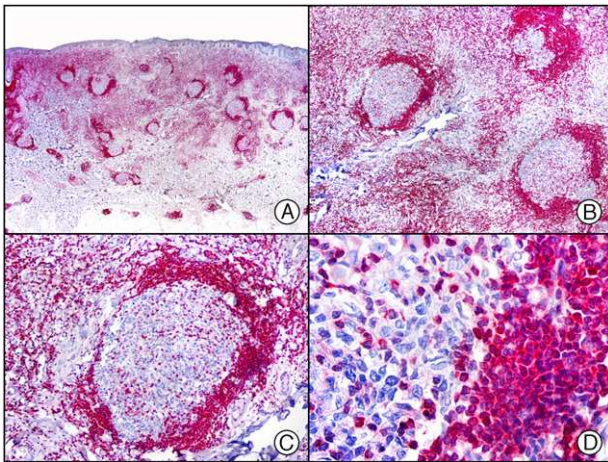


Figura 12 El mismo caso de la figura anterior estudiado inmunohistoquímicamente con Bcl-2. Obsérvese la negatividad de los linfocitos B neoplásicos para el Bcl-2, mientras que se observa positividad para este marcador en una anillo periférico de linfocitos reactivos.

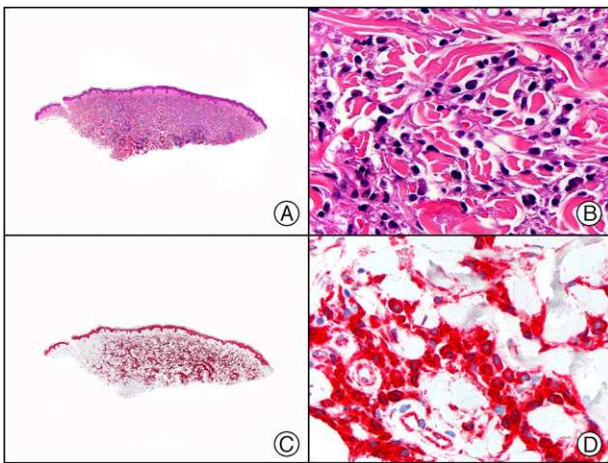


Figura 13 Infiltración cutánea específica por mieloma múltiple. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células plasmáticas neoplásicas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD38. D) Positividad de las células plasmáticas neoplásicas para CD38.

El CD38 (fig. 13) y el CD138 (Syndecan-1) (fig. 14) son marcadores que se expresan en las células plasmáticas normales, además del 60-100% de los mielomas múltiples y los linfomas plasmoblásticos, pero en menos del 5% de otros linfomas de célula grande con diferenciación plasmocitoide¹⁵.

El CD10 es una glicoproteína también denominada neprilina o endopeptidasa neutra, que se expresa en la superficie

Tabla 1 Utilidad de los factores de transcripción de células B en el diagnóstico de linfomas B cutáneos

Linfoma cutáneo de células B	Bcl2	Bcl6	MUM1
De la zona marginal	+	-	-
Folicular	±	+	-
Tipo piernas	+	±	+

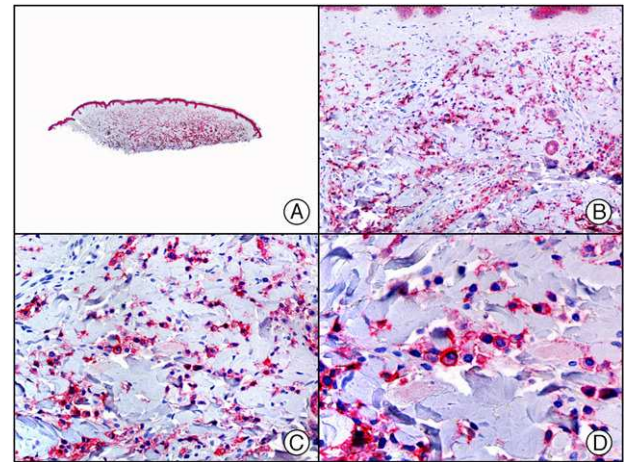


Figura 14 El mismo caso de la figura anterior estudiado inmunohistoquímicamente con CD138. Obsérvese la positividad para este marcador en las células plasmáticas neoplásicas.

celular. Se ha observado expresión de CD10 en una gran variedad de tejidos normales, como en el borde en cepillo de los enterocitos de la parte superior del tracto gastrointestinal, en los conductillos biliares, en el epitelio glomerular del riñón y en el borde en cepillo de las células de los túbulos proximales, en células mioepiteliales mamarias, salivales y sudoríparas, en células glandulares prostáticas, en células estromales endometriales, en algunas células endoteliales, en células trofoblásticas placentarias y en una minoría de miofibroblastos (incluyendo células perianexiales cutáneas). También se detecta en la metaplasia apocrina mamaria. En la médula ósea se expresa en la superficie de las *stem cells* y en células mielopoyéticas (incluidos los neutrófilos). En los tejidos linfoides no neoplásicos, el CD10 se expresa intensamente en las células de los centros foliculares (folículos secundarios). Puede encontrarse también en algunos linfocitos B maduros y en una subpoblación de linfocitos T parafoliculares. Marca centros germinales normales y aproximadamente el 90% de las leucemias linfáticas agudas pre-B y de las crisis blásticas en las leucemias mieloides crónicas. Resulta igualmente positivo en el linfoma de Burkitt y en la mayoría de linfomas del centro folicular, en algunos casos de linfoma difuso de célula grande y algunos linfomas del manto. Sin embargo, es negativo en el linfoma B de la zona marginal¹⁶. Recientemente se ha demostrado la expresión de CD10 en otros muchos tumores cutáneos de estirpe muy variada, como el dermatofibroma, el dermatofibrosarcoma protuberans, el carcinoma espinocelular, el fibroxantoma atípico (fig. 15), el carcinoma basocelular, el tricoepitelioma y el melanoma. Además, también se expresa en otras neoplasias extracutáneas, como el carcinoma de células renales, el carcinoma de endometrio o el hepatocarcinoma¹⁸.

El CD23 es un receptor de baja afinidad de la inmunoglobulina E (IgE), y se cree que participa en la regulación de la respuesta de la IgE y la activación de linfocitos B. Se expresa en linfocitos B maduros, linfocitos B maduros de zona del manto y, en bajos niveles, en linfocitos T, linfocitos citotóxicos naturales, células de Langerhans y plaquetas. A pesar de su positividad para células del manto ha sido históricamente clasificado como negativo en los linfomas del manto

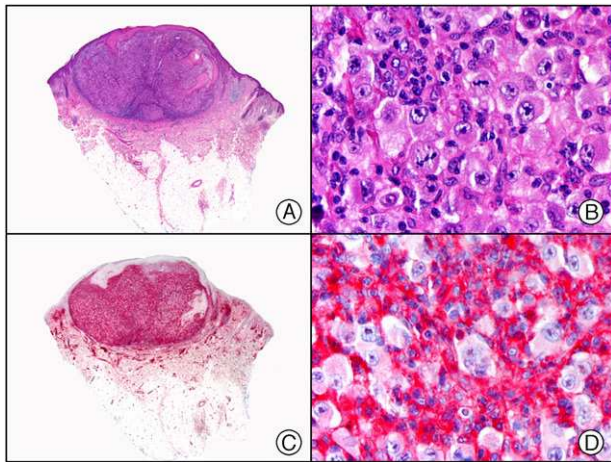


Figura 15 Fibroxantoma atípico. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células neoplásicas mostrando un núcleo atípico y pleomórfico y un citoplasma amplio de apariencia espumosa. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD10. D) Positividad de muchas de las células neoplásicas para el CD10.

(con rangos de positividad que van del 0-13% de las muestras según distintos artículos). Sin embargo, trabajos más recientes encuentran una positividad para el CD23 de cerca del 25% de estos linfomas usando técnicas más sensibles como el inmunofenotipo por citometría de flujo e incluso sugieren que esta positividad es signo de un mejor pronóstico¹⁹.

El estudio de la restricción de cadenas ligeras kappa y lambda (κ y λ) resulta muy útil en la demostración de monoclonalidad de las proliferaciones de linfocitos B y células plasmáticas. Con las técnicas inmunohistoquímicas habituales, a menudo, los resultados son difíciles de interpretar debido a la frecuente e intensa tinción de fondo, pero las técnicas de hibridación *in situ* son mucho más específicas que las tinciones inmunohistoquímicas para este propósito. Una restricción de estas cadenas, con expresión de solo una de ellas, kappa o lambda, indica monoclonalidad (fig. 16). En contraste, la expresión de ambas cadenas en un infiltrado linfoide indica policlonalidad B y habitualmente se trata de una proceso reactivo (no neoplásico).

Linfocitos T

Los anticuerpos monoclonales anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 son los marcadores más frecuentemente utilizados en el estudio de infiltrados de linfocitos T. El CD4 es un marcador de células T colaboradoras y se expresa en la mayoría de linfomas T periféricos, la micosis fungoide (fig. 17), el síndrome de Sezary, el linfoma T CD4+ de células medianas, el linfoma T HTLV1+ y la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. La pérdida de expresión de algunos de estos marcadores T, como CD2, CD5 o CD7, generalmente indica malignidad y puede ayudarnos en el diagnóstico de linfoma periférico de células T, aunque hay que tener en cuenta que la pérdida de CD7 puede ocurrir también en el infiltrado de algunas enfermedades inflamatorias, como la psoriasis o algunas dermatitis liquenoides²⁰. En el caso de la micosis fungoide, su infiltrado está compuesto básicamente

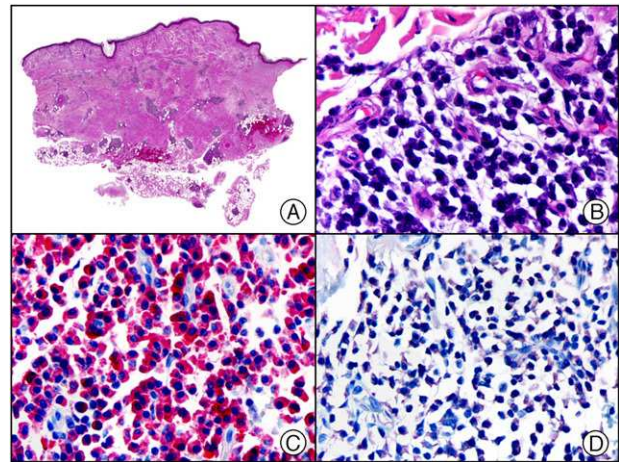


Figura 16 Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal con diferenciación hacia células plasmáticas (el antiguamente denominado plasmocitoma cutáneo primario). A) Visión panorámica. El aspecto eosinófilo y homogéneo de la dermis se debe al abundante depósito de amiloide AL. B) Detalle de las células plasmáticas neoplásicas. C) Intensa positividad para las cadenas ligeras kappa en el citoplasma de las células neoplásicas. D) Negatividad para las cadenas ligeras lambda en las células neoplásicas.

por linfocitos maduros CD4+, por tanto su diagnóstico vendrá apoyado por una relación CD4/CD8 elevada y una relación CD8/CD3 baja, generalmente menor del 25%.

El CD8 es un marcador de las células T citotóxicas y de algunas células *natural killer* (NK). Dentro de los linfomas cutáneos de células T (LCCT), el CD8 se expresa en las células neoplásicas del linfoma T paniculítico (fig. 18), en el linfoma epidermotropo de células T CD8+ y en algunos casos de linfoma de células T γ - δ ¹⁵.

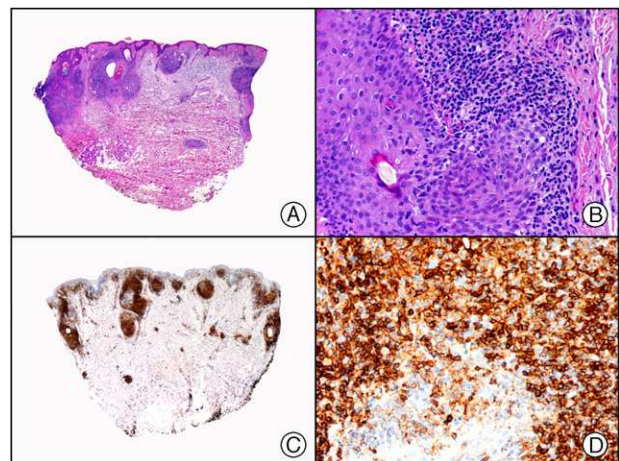


Figura 17 Micosis fungoide foliculotropa. A) Visión panorámica mostrando una distribución perifolicular del infiltrado. B) Detalle de los linfocitos salpicando las hileras periféricas de la vaina radicular externa del foliculo piloso. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD4. Obsérvese la intensa positividad del infiltrado. D) Detalle de los linfocitos CD4 positivos salpicando el epitelio folicular.

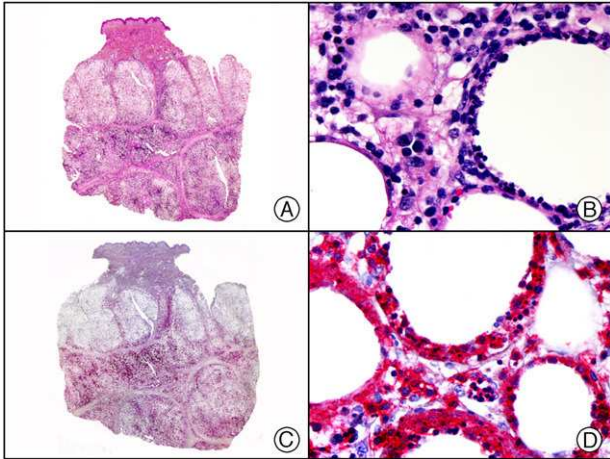


Figura 18 Linfoma T subcutáneo de tipo paniculítico. A) Visión panorámica mostrando una afectación más intensa del tejido celular subcutáneo. B) Linfocitos atípicos de núcleo hiper cromático alrededor de los adipocitos necróticos. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD8. D) Detalle de la positividad para CD8 en los linfocitos neoplásicos. Obsérvese la presencia de citofagocitosis.

El CD43 es un anticuerpo dirigido frente a sialoforina que marca células T normales y neoplásicas. Se expresa en casi todos los casos de leucemia mieloide aguda, en la mayoría de los linfomas T y, como expresión aberrante, en algunos casos de linfoma B de la zona marginal y en leucemias linfáticas crónicas de células B (fig. 19). Resulta también útil en la identificación de células T cuando se usa con un panel que incluya marcadores pan-B¹⁵.

El CD56 es una molécula de adhesión de las células nerviosas que se expresa también en células NK. Identifica el linfoma de células T/NK de tipo nasal extranodal (fig. 20), las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides y un pequeño subgrupo de otros linfomas T agresivos.

La granzima, la perforina y la TIA-1 (*T-cell restricted intracellular antigen-1*) son marcadores de linfocitos T citotóxicos.

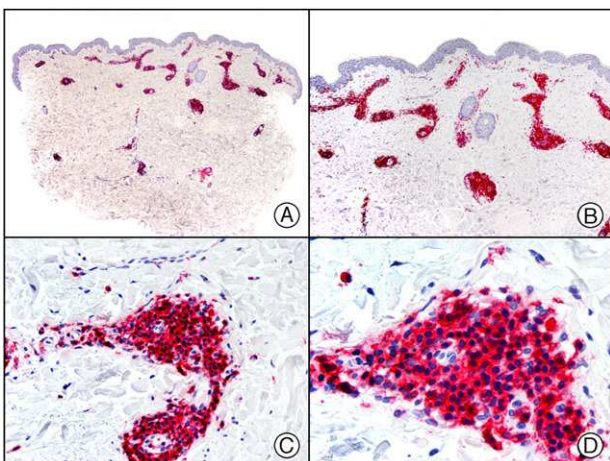


Figura 19 El mismo caso ilustrado en la figura 8 de infiltración cutánea por leucemia linfática crónica de células B, mostrando expresión aberrante de CD43.

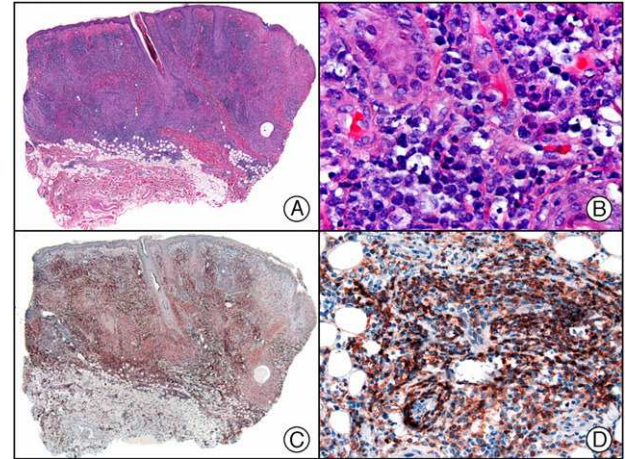


Figura 20 Linfoma NK de tipo nasal. A) Visión panorámica mostrando una infiltración difusa de todo el espesor de la dermis. B) A gran aumento se observan linfocitos pleomórficos de tamaño mediano. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD56. D) Detalle de la positividad para CD56 de los linfocitos neoplásicos.

El CD25 es un marcador del receptor α de la IL-2 y se trata de una proteína transmembrana que está presente en los linfocitos T y B activados, algunos timocitos, células precursoras mieloides y oligodendrocitos. Se expresa en la mayoría de las neoplasias de células B, algunos tipos de leucemia linfocítica aguda, neuroblastomas e infiltrados tumorales linfocitarios de estirpe diversa. Su forma soluble, llamada sIL-2R suele estar elevada en estas enfermedades y sus niveles en suero se utilizan ocasionalmente para seguir la progresión de la enfermedad. El CD25 se expresa también en el linfoma T HTLV1+ y en un subgrupo de micosis fungoide.

La expresión de CD30/Ki1 se observa tanto en las células T como en las B activadas. Identifica el linfoma anaplásico de las células grandes, la papulosis linfomatoide (fig. 21), la micosis fungoide en transformación a linfoma de células

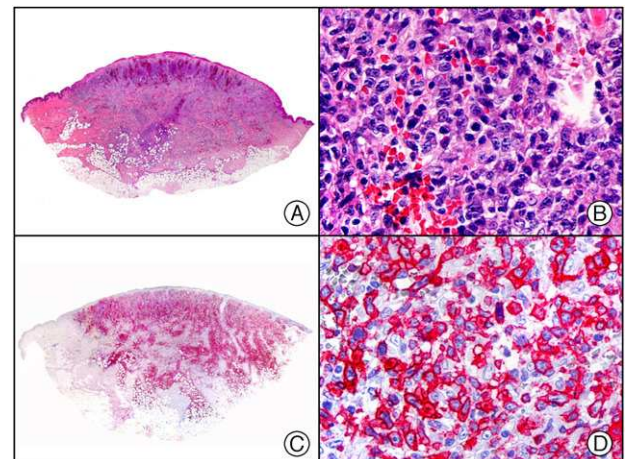


Figura 21 Papulosis linfomatoide tipo A. A) Visión panorámica. B) Linfocitos atípicos y pleomórficos, algunos de ellos en mitosis. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD30. D) Intensa positividad para el CD30 en los linfocitos atípicos.

grandes y la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, también se expresa en las células linfoides activadas del infiltrado de algunos procesos reactivos cutáneos, como la sarna, las picaduras de insecto, algunas erupciones medicamentosas o los infiltrados de infecciones víricas como herpes simple, herpes zóster, orf o molusco contagioso²¹⁻²⁴. Por lo tanto, los resultados de la expresión de CD30 en un infiltrado linfocitario cutáneo deben interpretarse con precaución; la expresión de CD30 en grupos celulares es propia de procesos neoplásicos, mientras que la expresión de CD30 en procesos reactivos suele ser en células aisladas salpicadas en el infiltrado²⁵⁻²⁷. En el diagnóstico diferencial entre el linfoma anaplásico de células grandes, tanto primario cutáneo como ganglionar con extensión cutánea, y la papulosis linfomatoide, lo fundamental es la clínica, pero en general la expresión de CD30 en las células del linfoma anaplásico de células grandes, tanto primario como secundario, se observa en más del 75% de las células neoplásicas, mientras que en la papulosis linfomatoide el número de células CD30+ suele ser menor¹⁵.

El CD21 y el CD35 son marcadores de los receptores complementarios C3d y C3b que marcan las células dendríticas foliculares y sus neoplasias.

Finalmente, el β F1 (*TCR β chain*) es un marcador específico y bastante sensible de neoplasias de células T de inmunofenotipo α/β , de comportamiento clínico mucho menos agresivo que cuando el infiltrado T expresa receptores γ/δ .

El CD123 es el marcador del receptor de la cadena alfa de la interleucina 3. Esta citocina promueve la progresión del ciclo celular y la diferenciación, mientras que inhibe la apoptosis de las células hematopoyéticas. Se expresa en las células precursoras mieloides, macrófagos, células dendríticas plasmocitoides, mastocitos, basófilos y megacariocitos. Se expresa también intensamente en múltiples blastos leucémicos y en células madre leucémicas y parece ser por tanto una excelente diana terapéutica de las mismas²⁸. Estudios recientes han demostrado que este marcador se expresa intensamente en las células madre de pacientes con leucemia mieloide aguda y que se correlaciona en estos casos con un peor pronóstico²⁹. También se expresa ampliamente en la médula ósea de pacientes con un síndrome mielodisplásico. Resulta además útil en el diagnóstico de trastornos de células B con linfocitos vellosos circulantes, ya que su expresión es típica en la leucemia de células pilosas³⁰. Pero quizá su mayor aplicación es en el diagnóstico de la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides³¹ (fig. 22).

Células mieloides

La coexpresión de mieloperoxidasa, lisozima, CD45, CD43 y CD74 apoya el diagnóstico de infiltrado neoplásico mielode cutáneo. Sin embargo, la ausencia de expresión de marcadores mieloides, como lisozima y mieloperoxidasa, y la expresión aberrante de marcadores de células T, como el CD45RO, en algunos infiltrados leucémicos en la piel puede dar lugar a errores diagnósticos. Tampoco la expresión de estos marcadores es absolutamente característica de infiltrado leucémico de la piel, porque existen casos de procesos reactivos, como el denominado síndrome de Sweet histiocitoide³² (fig. 23), en los que el infiltrado dérmico está constituido por células mieloides inmaduras precursoras de

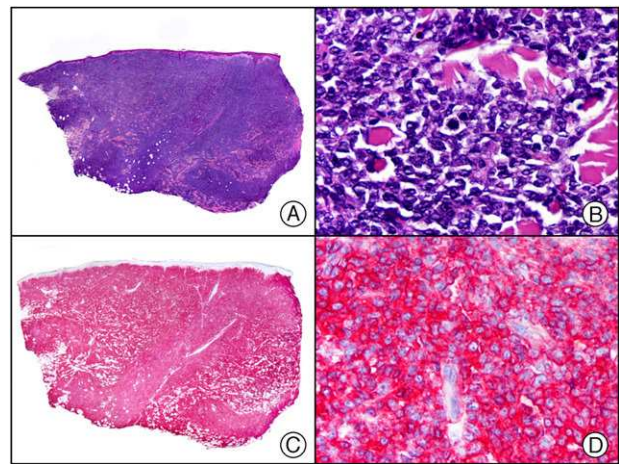


Figura 22 Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. A) Visión panorámica mostrando una infiltración difusa de todo el espesor de la dermis. B) Características de las células neoplásicas, mostrando un infiltrado monomorfo de células de apariencia blastoide de tamaño mediano. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD123. D) Detalle de la positividad de las células neoplásicas para el CD123.

granulocitos, que muestran un inmunofenotipo muy similar al de la verdadera leucemia mieloide infiltrando la piel.

El anticuerpo anti-CD68 detecta una glicoproteína de 110 kDa de peso molecular, localizada en el citoplasma celular y concretamente en los lisosomas. Se observa positividad para este marcador en células de distinta diferenciación, incluyendo células de estirpe mielode, monocítica e histiocítica y sus tumores³³. Son positivos los macrófagos de tipo monocitario y las células precursoras mieloides de la médula ósea, los histiocitos del tejido linfocitario normal y las células de Kupffer hepáticas, aunque también se expresa en los mastocitos y en las células de la microglía³⁴. El CD68

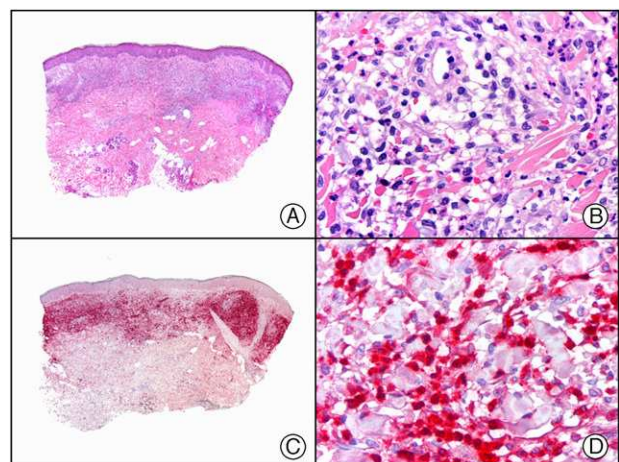


Figura 23 Síndrome de Sweet histiocitoide. A) Visión panorámica mostrando un infiltrado en banda en la dermis superficial. B) Detalle de las células mononucleares del infiltrado. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con mieloperoxidasa. D) Detalle de la positividad para mieloperoxidasa en muchas de las células mononucleares del infiltrado.

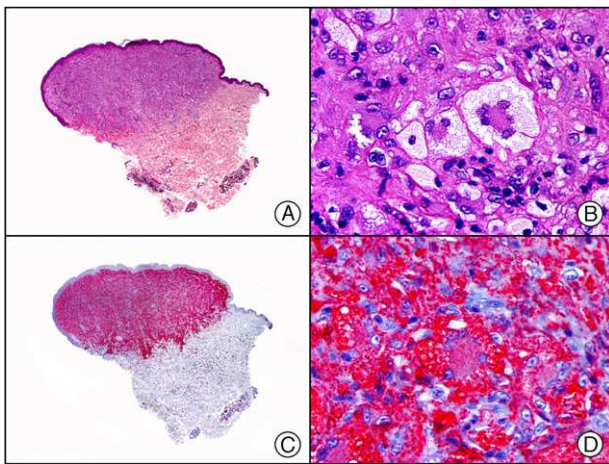


Figura 24 Xantogranuloma juvenil. A) Visión panorámica. B) Detalle mostrando células de Touton. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con CD68. D) Detalle de la positividad de las células para el CD68.

se expresa en proliferaciones histiocitarias como el xantogranuloma juvenil (fig. 24), así como en la histiocitosis de células de Langerhans y en ciertos subtipos de leucemias mieloides (según el anticuerpo utilizado), pero también en varios tumores epiteliales y en las células epitelioideas de algunos melanomas. Este marcador se expresa además en más del 70% de melanomas y en otras neoplasias cutáneas, como angiosarcomas, fibroxantomas atípicos, carcinomas espinocelulares y leiomiomas. De los 2 clones comercializados de este anticuerpo, PGM1 y Kp1, el primero tiene mayor especificidad que el segundo en el reconocimiento de células de estirpe histiocitaria.

El CD163 muestra una gran especificidad en la identificación de células del sistema monocito-macrofágico en comparación con el CD68 (fig. 25). Sin embargo, no es buen marcador en lesiones de sarcoma mieloides o de leucemia mieloides aguda de origen monocítico³⁴.

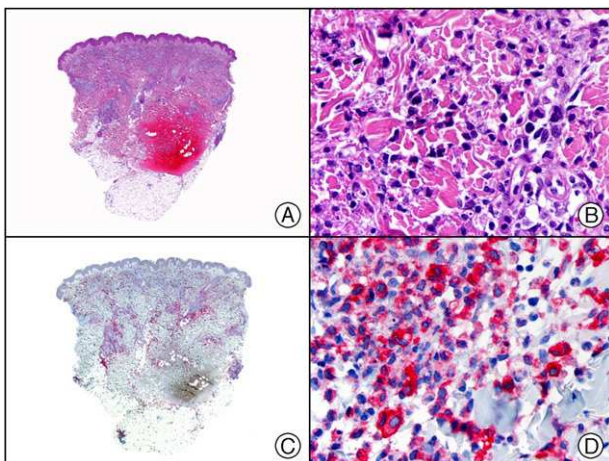


Figura 25 Síndrome CANDLE (*Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*). A) Visión panorámica. B) Numerosas células de aspecto histiocitario en el infiltrado. C) El mismo caso estudiado con CD163. D) Positividad de las células del infiltrado para CD163.

El CD34, como ya hemos comentado, es un glicoproteína transmembrana que se expresa principalmente en las células endoteliales, en fibroblastos dendríticos y además en la superficie de células madre hematopoyéticas. Normalmente solo existe un 1,5% de células positivas en la médula ósea y menos del 0,5% en sangre periférica. Los precursores eritroides, mieloides y megacariocíticos son CD34 positivos, lo mismo que las células linfoides inmaduras TdT positivas, por lo que es un buen marcador para leucemias agudas y células precursoras recogidas para el trasplante de médula ósea. Entre las neoplasias hematopoyéticas, está presente en las leucemias agudas linfoblásticas B y T y en las leucemias agudas mieloblásticas³⁵⁻³⁷. En los síndromes mielodisplásicos su expresión es predictiva de transformación y, por tanto, de un mal pronóstico. Además, estudios recientes han confirmado su valor como factor de mal pronóstico también en la leucemia mieloides aguda³⁸.

El Leu M1/CD15 reacciona con antígenos presentes en neutrófilos maduros, monocitos y un subgrupo de células T. Es un marcador reconocido de células de Reed-Sternberg en linfoma de Hodgkin clásico, y no se observa en el subtipo de predominio linfocítico nodular. Este marcador es negativo en la mayoría de los linfomas no Hodgkin, con la excepción de algunos linfomas anaplásicos de células grandes, sobre todo cutáneos, y algunos linfomas T periféricos. Se observa marcación en el 60% de los adenocarcinomas. En el diagnóstico de leucemias resulta de gran ayuda, ya que puede identificar prácticamente todas las proliferaciones neoplásicas mieloides o mielocíticas, aunque existen patrones de tinción variables con los distintos anticuerpos comercializados. Se ha descrito la pérdida de este marcador en algunas recidivas de leucemias mieloides agudas, relacionándolo por tanto con un peor pronóstico. Resulta positivo en casi todos los casos de leucemia mieloides crónica durante la fase crónica y en aproximadamente el 50% de los casos de leucemia linfoblástica aguda. Su expresión es mayor en las leucemias agudas linfoblásticas antígeno común negativo (CALLA-negativo), procesos que generalmente tienen un peor pronóstico que aquellos que son CALLA-positivo. Identifica también el sarcoma granulocítico, al igual que CD34³⁹.

Mastocitos

El CD117/c-Kit y la triptasa constituyen los mejores marcadores inmunohistoquímicos de mastocitos. El protooncogén *c-kit* codifica un receptor transmembrana de 145 kDa, con actividad tirosin-cinasa, que interviene en la hematopoyesis, la gametogénesis y la melanogénesis. Está estrechamente relacionado con el proceso de malignización y la patogenia de algunas neoplasias. El CD117 y la triptasa resultan positivos en la mayoría de las células neoplásicas (> 95%) de todos los tipos de mastocitosis⁴⁰ (fig. 26).

Células de Langerhans

El CD1a es un antígeno de superficie expresado por células de Langerhans y resulta por tanto útil en el diagnóstico de la histiocitosis de células de Langerhans. Conviene recordar no obstante, que podemos encontrar también un número muy elevado de este tipo de células en gran cantidad de procesos reactivos¹⁵.

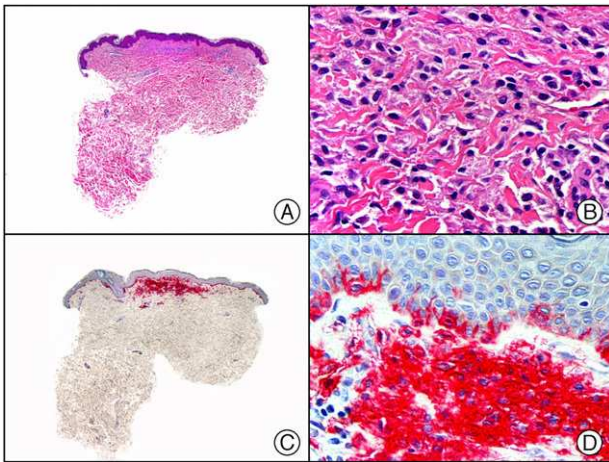


Figura 26 Urticaria pigmentosa. A) Visión panorámica. B) Características citológicas de los mastocitos infiltrando la dermis. C) El mismo caso estudiado con CD117. D) Detalle de la intensa positividad para CD117 de los mastocitos de la dermis. Obsérvese también la positividad en los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica.

La langerina (CD207) es un marcador muy específico de las células de Langerhans (más aún que el CD1a), ya que tiñe los gránulos de Birbeck, y resulta positivo en la histiocitosis de células de Langerhans (fig. 27) y en un subgrupo de sarcomas histiocíticos⁴¹.

Marcadores inmunohistoquímicos con implicación pronóstica

p53 es el anticuerpo que reconoce el epítipo N-terminal de la proteína p53 que es codificada por el gen supresor p53 del cromosoma 17. Su detección inmunohistoquímica se asocia

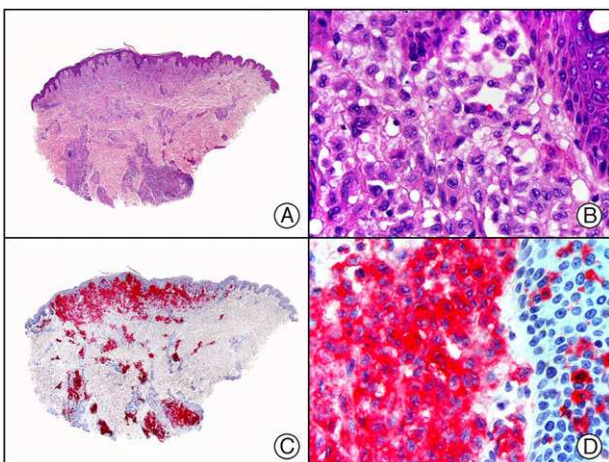


Figura 27 Histiocitosis de células de Langerhans. A) Visión panorámica. B) Detalle de las características citológicas de las células de Langerhans del infiltrado. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con langerina. D) Detalle de la positividad con langerina de las células del infiltrado. Obsérvese también la positividad de alguna célula aislada intraepidérmica.

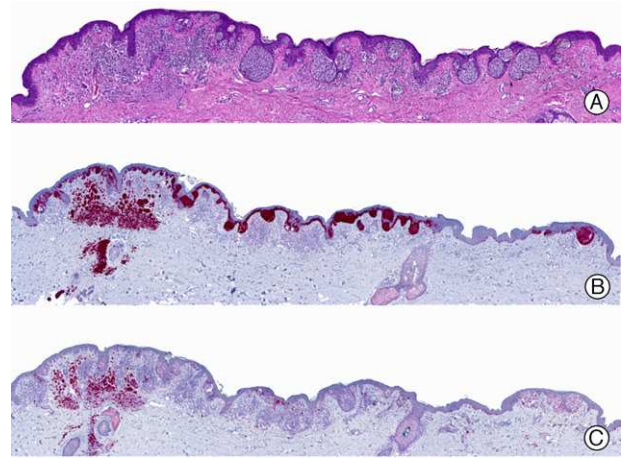


Figura 28 Melanoma con grandes nidos en la unión dermoepidérmica. A) Visión panorámica. B) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con proteína S-100. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con p16. Obsérvese la pérdida de expresión de p16 en muchos de los nidos de la unión dermoepidérmica.

a mutaciones y se utiliza como factor predictivo en diversas formas de cáncer.

El gen *pRb*/retinoblastoma codifica la síntesis de una fosfoproteína nuclear que juega un papel crucial en el control del ciclo celular, interaccionando con el factor de transcripción conocido como E2F. Su pérdida de expresión se ha relacionado también con el pronóstico de algunas neoplasias.

p16 (INK4a) es una proteína codificada por el gen supresor *CDKN2* que participa en la regulación de la fase G1 del ciclo celular. Las mutaciones en este gen incrementan el riesgo de desarrollar una variedad de neoplasias, especialmente melanomas, al perderse su capacidad como gen supresor de tumores. La expresión de esta proteína está estrictamente regulada en las células normales, en las que se expresa a niveles muy bajos, no llegando a detectarse mediante inmunohistoquímica. Sin embargo, sí se expresa en proliferaciones melanocíticas benignas, como el nevo de Spitz. La pérdida de su expresión (fig. 28), junto con altos índices de proliferación (como el Ki67) y la expresión aumentada de p53, se utilizan como marcadores de progresión en el melanoma.

Batería inmunohistoquímica utilizada en el estudio de algunas neoplasias cutáneas

Neoplasias melanocíticas

Como ya hemos comentado, uno de los marcadores más sensibles para las neoplasias melanocíticas es la proteína S-100. Sin embargo, su falta de absoluta especificidad nos obliga a incluir en la batería diagnóstica de estas lesiones otros marcadores como Melan-A, HMB45, MiTF-1, Sox-10 y tirosinasa. Además, resulta de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre proliferaciones benignas y malignas el estudio de marcadores de proliferación como el Ki67 y el pHH3. Algunos de estos marcadores ya han sido comentados previamente y

Tabla 2 Inmunohistoquímica en tumores melanocíticos

Marcador	Patrón	Aplicación
S-100	Nuclear/citoplásmico	Marcador más sensible para melanoma y melanoma de células fusiformes/melanoma desmoplásico
HMB45	Citoplásmico	Mayor especificidad que S-100 para melanoma. Puede ayudar en el diagnóstico entre melanoma y nevo melanocítico
Melan-A	Citoplásmico	Sensibilidad y especificidad similar a HMB45, tinción más difusa e intensa
Tirosinasa	Citoplásmico	Gran sensibilidad y especificidad para melanoma, sin embargo la sensibilidad decrece al aumentar el estadio del tumor y en las metástasis
Ki67	Nuclear	Marca menos del 5% de células en nevos melanocíticos, entre el 13-30% en melanoma (importantes porcentajes también en nevo de Spitz)
Sox-10	Nuclear	Más sensible que la S-100 al marcar melanomas S-100 negativos. Útil para diferenciar melanoma desmoplásico de proliferación de melanocitos en cicatrices
MiTf-1	Nuclear	Alta sensibilidad, pero menor especificidad. Muy útil en la identificación de núcleos de melanocitos en neoplasias melanocíticas muy pigmentadas después de blanquearlas

Fuente: tomado de Prieto et al.⁴⁵.

en la [tabla 2](#) se resumen las aplicaciones de los distintos marcadores inmunohistoquímicos en el estudio de las neoplasias melanocíticas.

La tirosinasa es un enzima implicado en el último paso de la biosíntesis de la melanina. Dada su especificidad y su alta sensibilidad es un marcador aceptable de estirpe melanocítica, junto con la proteína S-100, el HMB45 y el Melan-A. Aunque su sensibilidad en el diagnóstico de melanoma se reduce con la progresión del estadio del tumor y también en las metástasis¹.

Estudios recientes han postulado que la investigación de la expresión inmunohistoquímica del CD99 puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre nevo de Spitz y melanoma, sin embargo son necesarios estudios adicionales para confirmar estos hallazgos¹. Mayor utilidad en este diagnóstico diferencial histopatológico parecen tener los hallazgos recientemente descritos por Garrido-Ruiz et al. Estos autores estudiaron marcadores del ciclo celular, de la apoptosis, de las proteínas reparadoras de DNA y de receptores de membrana en 28 nevos de Spitz y 62 melanomas cutáneos primarios en fase de crecimiento vertical. Sus resultados demostraron una hiperexpresión de ciclina D1 y p21 en nevo de Spitz comparado con melanoma, una mayor expresión de Ki67 y topoisomerasa α (otro marcador de proliferación) en las áreas profundas de los melanomas en comparación con los nevos de Spitz, y una mayor expresión de survivina nuclear en los melanomas, por lo que estos 5 marcadores parecen ser los más útiles desde el punto de vista inmunohistoquímico en el diagnóstico diferencial histopatológico entre melanoma y nevo de Spitz⁴².

El COX-2 es una enzima inducible involucrada en la producción de prostaglandinas en varios procesos inflamatorios. Se le atribuye un papel importante en la patogenia de los tumores de diversos órganos, incluidos colon y recto, estómago, mama, vejiga y pulmón. También aparece sobreexpresado en tumores malignos cutáneos, entre ellos el carcinoma espinocelular, el carcinoma basocelular, la enfermedad de Bowen, la queratosis actínica y el melanoma maligno. Estudios recientes han demostrado una expresión de este marcador mucho mayor en el melanoma que en los nevos melanocíticos; por lo tanto, COX-2 sería de gran utilidad, aunque por supuesto no de forma aislada, en el

complejo campo del diagnóstico diferencial histopatológico entre los tumores melanocíticos benignos y malignos⁴³.

Como ya hemos comentado al hablar de los marcadores de linfocitos B, el MUM1 es una proteína nuclear de 50 kDa codificada por el gen MUM1 que se identificó originalmente en el mieloma múltiple¹. Sin embargo, se ha comprobado que el MUM1 es también positivo en el melanoma y sus metástasis, pero no en otras neoplasias malignas. Su expresión es también intensa en nevos melanocíticos benignos, incluido el nevo de Spitz, pero no en el melanoma desmoplásico. Resulta ser pues un marcador muy sensible para algunos tumores melanocíticos⁴⁴.

El Ki67/ Mib-1 es el marcador más utilizado para el estudio de la proliferación prácticamente en todas las neoplasias y su investigación es muy útil en el diagnóstico diferencial de lesiones melanocíticas benignas y malignas. Su expresión nuclear en proliferaciones melanocíticas benignas suele ser inferior al 5% de las células neoplásicas y generalmente se observa mayor expresión en las células de la unión dermoepidérmica. Debe tenerse especial cuidado en no contabilizar como positivos los núcleos de queratinocitos de la hilera basal de la epidermis, que normalmente muestran un alto índice proliferativo⁴⁵. En general, las neoplasias melanocíticas malignas muestran positividad para el Ki67 en más del 5% de las células neoplásicas, y es frecuente observar positividad nuclear en muchas de las células de las áreas profundas de la lesión ([fig. 29](#)).

El pHH3 es probablemente el marcador más específico de mitosis. La histona H3 es una proteína del núcleo celular. Su fosforilación es máxima durante la mitosis, mínima durante la interfase celular e inexistente durante la apoptosis. Esto lo convierte en un marcador muy sensible de mitosis ([fig. 30](#)), aunque no es específico de ningún tipo celular. A veces, para evitar confusión es necesario realizar un doble inmunomarcaje con un marcador específico de la estirpe celular estudiada. Estudios recientes han apoyado su utilidad en el estudio de las proliferaciones melanocíticas¹.

Recientemente se ha postulado el estudio de la elastina en el diagnóstico diferencial histopatológico entre nevo melanocítico y melanoma, ya que la elastina se expresa en los nidos dérmicos de los nevos melanocíticos pero no de los melanomas⁴⁶.

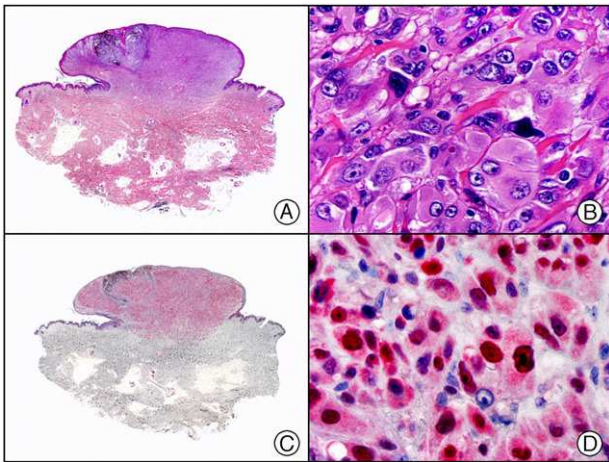


Figura 29 Melanoma nodular de células epitelioideas. A) Visión panorámica. B) Detalle de las características citológicas de las células neoplásicas mostrando núcleos pleomórficos y amplio citoplasma eosinófilo. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con Ki67. D) Positividad de muchos de los núcleos de las células neoplásicas para Ki67.

A veces se plantea el diagnóstico diferencial histopatológico entre una proliferación melanocítica en la cicatriz de extirpación previa de un melanoma, la existencia de melanoma residual en la cicatriz y un melanoma desmoplásico. Los melanocitos de todas estas lesiones expresan la proteína S-100. Sin embargo, la presencia de células tumorales positivas para HMB-45, MiTF o Melan-A debe orientarnos hacia el diagnóstico de melanoma residual. El problema es que estos últimos marcadores son habitualmente negativos en el melanoma desmoplásico. Ya hemos señalado la utilidad del estudio de la proteína S-100 y del Sox-10 en el melanoma desmoplásico. También el estudio del receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR/p75) demuestra positividad en la mayoría de los melanomas desmoplásicos y neurotróficos (fig. 31), de forma más intensa incluso que la proteína S-100^{15,45}.

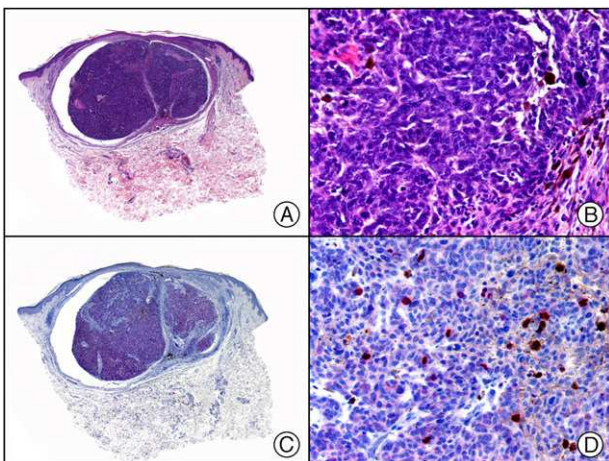


Figura 30 Matricoma melanocítico. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células matriciales, algunas de ellas en mitosis. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con pHH3. D) Numerosas imágenes de mitosis positivas con pHH3.

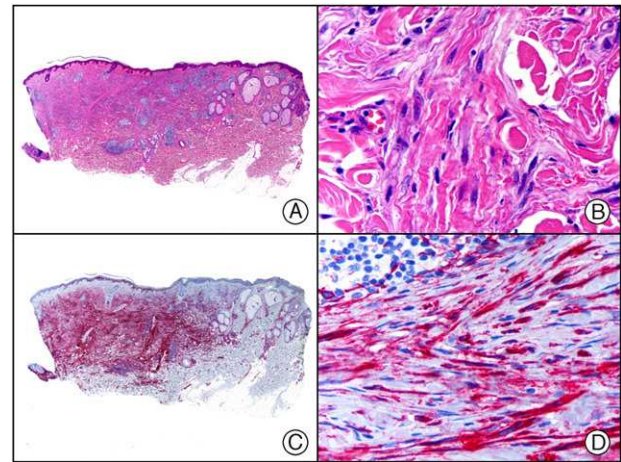


Figura 31 Melanoma desmoplásico. A) Visión panorámica mostrando una infiltración difusa de todo el espesor de la dermis salpicada de nódulos linfoides. B) Detalle de la morfología fusiforme de las células neoplásicas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con p75. D) Positividad de las células neoplásicas con el p75.

Aproximadamente el 50% de las metástasis de melanoma que son negativas con proteína S-100, resultan ser MiTF1 y/o Sox-10 positivas, por lo que su uso combinado puede ser útil en algunos casos. Un estudio reciente también preconiza en estos casos la investigación del marcador KBA.62, que al parecer se expresa en la mayoría de los melanomas desmoplásicos y fusocelulares y hasta en el 91% de las metástasis de melanoma⁴⁷.

Como ya hemos señalado anteriormente, a veces el diagnóstico diferencial histopatológico en una piel con daño actínico entre una queratosis actínica pigmentada y un melanoma maligno *in situ* puede resultar muy difícil. El Melan-A tiñe tanto los melanocitos dendríticos como algunos queratinocitos basales pigmentados, por lo que la interpretación de este marcador en este contexto debe llevarse a cabo con precaución. En general, en el melanoma se observa un patrón de melanocitos en nidos confluentes o formando una cenefa continua a lo largo de la unión dermo-epidérmica, mientras que en la piel con daño actínico crónico o en la queratosis actínica pigmentada se observan melanocitos atípicos aislados y salpicados a lo largo de la hilera basal de la epidermis y en capas altas de la epidermis. De todas formas, es mejor no utilizar Melan-A en este contexto y las tinciones con proteína S-100, HMB-45 y Sox-10 son más útiles y más fáciles de interpretar, ya que marcan los melanocitos dendríticos del verdadero melanoma *in situ*, pero no los queratinocitos atípicos pigmentados de la queratosis actínica pigmentada^{45,48}.

Neoplasias de células fusiformes

En neoplasias cutáneas indiferenciadas, a menudo localizadas en la cara de pacientes ancianos con un importante daño actínico crónico, resulta muy difícil el diagnóstico diferencial histopatológico entre las distintas neoplasias cutáneas de células fusiformes basándose únicamente en el estudio histopatológico convencional. En la mayor parte de los casos

Tabla 3 Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico entre las neoplasias cutáneas de células fusiformes

Marcador	Melanoma	Fibroxantoma atípico	Carcinoma espinocelular sarcomatoide	Leiomioma sarcoma
S-100	+	—	—	—
CK903	—	—	+	—
P63	—	±	+	±
CD10	±	+	±	Desconocido
Desmina	—	—	—	+

Fuente: tomado de Hoang et al.¹⁵.

el diagnóstico definitivo solo puede establecerse mediante el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia en cuestión (tabla 3).

El carcinoma espinocelular de células fusiformes o sarcomatoide es un carcinoma espinocelular mal diferenciado, que habitualmente expresa las CKs 903, 34βE12, 5/6 y MNF116. Sin embargo, este tipo de carcinoma también expresa vimentina, lo que unido a su morfología fusiforme puede llevar a un diagnóstico erróneo de sarcoma superficial. El p63 ha demostrado ser un marcador útil en el diagnóstico diferencial entre esta variante de carcinoma espinocelular, el FXA y el leiomioma sarcoma cutáneo, ya que es positivo en la mayoría de los carcinomas espinocelulares sarcomatoides, pero solo se expresa en el 20% de los FXA y en el 50% de los leiomiomas¹⁵.

En general, el diagnóstico de FXA se establece por exclusión, después de descartar la posibilidad de un carcinoma espinocelular mal diferenciado (por la negatividad de las CKs), un melanoma de células fusiformes (por la negatividad de la proteína S-100 y el Sox-10) y de un leiomioma sarcoma cutáneo (por la negatividad de la actina y la desmina). La mayoría de las lesiones de FXA expresan marcadores histiocíticos, como el CD68. También el CD99 ha demostrado su utilidad, ya que según algunos estudios se expresa hasta en un 73% de los FXA, mientras que solo se observa en un 10% de los melanomas desmoplásicos y no marca los carcinomas espinocelulares de células fusiformes⁴⁹. El CD10 es positivo de forma intensa y difusa en la mayoría de las células neoplásicas del FXA (fig. 15). Sin embargo, este marcador debe interpretarse con precaución cuando se estudian neoplasias cutáneas de células fusiformes, ya que también se ha descrito positividad en el melanoma, el dermatofibrosarcoma protuberans y el carcinoma espinocelular¹⁸. La actina de músculo liso es positiva en el 45% de los FXA, mientras que la desmina es casi siempre negativa¹⁵.

En el diagnóstico diferencial entre dermatofibroma y dermatofibrosarcoma protuberans, el CD34 y el factor XIIIa son los marcadores más utilizados. El factor XIIIa marca la mayoría de los dermatofibromas, pero no las lesiones de dermatofibrosarcoma protuberans, mientras que el CD34 se expresa en la mayoría de las células proliferantes del dermatofibrosarcoma protuberans, y es negativo en las del dermatofibroma. Sin embargo, no hay que olvidar que el poder discriminatorio de estos 2 anticuerpos no es absoluto, ya que se ha observado también tinción focal para el CD34 en la periferia de algunos dermatofibromas, especialmente en lesiones profundas y densamente celulares. También se han descrito ejemplos de dermatofibrosarcoma protuberans negativos para el CD34¹⁵.

El fibromixoma acral superficial es una lesión constituida por células fusiformes que focalmente pueden adoptar una disposición estoriforme y plantear el diagnóstico diferencial histopatológico con el dermatofibrosarcoma protuberans. Las células neoplásicas de ambas proliferaciones expresan CD34, pero la apolipoproteína D (ApoD) se expresa exclusivamente en las células del dermatofibrosarcoma protuberans, mientras que el EMA y el CD99 suelen ser positivos en el fibromixoma acral superficial y negativos en el dermatofibrosarcoma protuberans.

El fibroma celular digital es otra neoplasia benigna constituida por células fusiformes monomorfas dispuestas en un patrón estoriforme, inmersas en un estroma con abundante colágeno, y que son positivas para el CD34, por lo que la imagen histopatológica recuerda a la de un dermatofibrosarcoma protuberans. Sin embargo, con una biopsia adecuada que incluya los márgenes de la tumoración, el diagnóstico diferencial histopatológico con el dermatofibrosarcoma protuberans se realiza fácilmente ya que el fibroma celular digital es una lesión superficial y bien delimitada que asienta en la dermis reticular, pero no se extiende al tejido celular subcutáneo. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células fusiformes del fibroma celular digital, además de la intensa positividad para el CD34, muestran grados variables de positividad para el factor XIIIa, mientras que el EMA y el CD99 suelen ser negativos⁵⁰.

Neoplasias sebáceas

Como hemos señalado anteriormente, el EMA marca en la piel normal la glándula sebácea, tanto en su ducto excretor como en los sebocitos de los lóbulos sebáceos, tiñendo las microvacuolas lipídicas del citoplasma de estos últimos. Lo mismo sucede en las neoplasias con diferenciación sebácea. Sin embargo, la positividad del EMA no se restringe a las neoplasias sebáceas, observándose también en el carcinoma espinocelular y en otras neoplasias anexas. Por eso, a veces para poder establecer la diferenciación sebácea de una neoplasia son necesarios otros marcadores.

La adipofilina es un anticuerpo monoclonal que resulta muy útil en la identificación de lípidos intracitoplasmáticos, como los que se encuentran en los sebocitos. Resulta de especial utilidad en la identificación de carcinomas sebáceos mal diferenciados, y en casos difíciles con pequeñas biopsias de los carcinomas sebáceos periculares. La observación del patrón de tinción es esencial para este marcador, ya que la tinción específica de las neoplasias sebáceas se observa en la membrana que delimita las vacuolas lipídicas

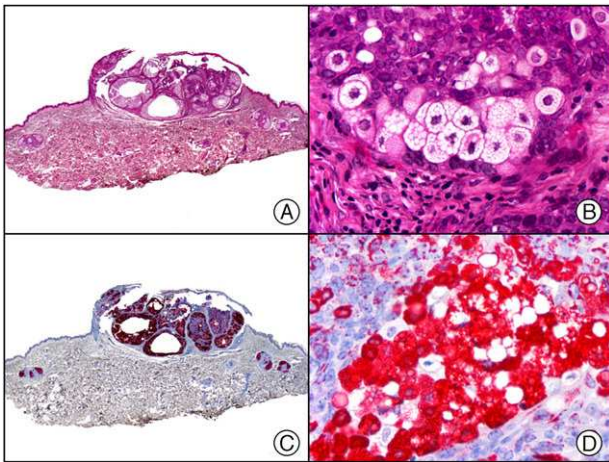


Figura 32 Sebaeoma. A) Visión panorámica. B) Sebocitos en distintos estadios de maduración. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con adipofilina. D) Detalle de la positividad de las vacuolas lipídicas de los sebocitos para la adipofilina.

intracitoplásmicas múltiples de pequeño tamaño (fig. 32). Sin embargo, es posible observar patrones de tinción débiles y focales y de morfología granular en otras células normales y en algunas neoplasias no sebáceas de células claras. Este marcador también se expresa en los histiocitos espumosos de las lesiones xantomatosas y en las células epiteliales de las metástasis cutáneas del carcinoma renal que, además de glucógeno, contienen múltiples vacuolas lipídicas en su citoplasma. Sin embargo, los adipocitos y sus tumores son adipofilina negativos, ya que este anticuerpo no marca la membrana de la única y gran vacuola lipídica que ocupa la totalidad del citoplasma de las células adiposas⁵¹.

Los adenomas sebáceos, los sebaeomas y los carcinomas sebáceos son neoplasias infrecuentes, pero su diagnóstico específico es importante porque a veces constituyen marcadores cutáneos del síndrome de Muir-Torre (SMT). Este síndrome es el resultado de una mutación germinal en uno o más de los genes reparadores del DNA (*MMR mismatch repair*) MSH-2, MLH-1, MSH-6 y PMS2, que pueden estudiarse inmunohistoquímicamente en material fijado en formol e incluido en parafina. Se ha calculado que el estudio combinado de estas proteínas posee un valor predictivo positivo del 55% para el diagnóstico del SMT en una neoplasia sebácea que muestre pérdida de MSH-2 (fig. 33) y MSH-6, y un valor predictivo positivo del 100% si la pérdida es de MLH-1 y MSH-6 o bien de los 3 marcadores a la vez⁵²⁻⁵⁴.

Neoplasias epidérmicas y anexiales

En la literatura, la mayoría de los autores que han escrito sobre neoplasias anexiales cutáneas ecquinas y apocrinas añaden, de manera casi automática, el calificativo de «ecrina» a cualquier neoplasia anexial. Términos como poroma ecrico, espiradenoma ecrico o carcinoma ecrico siringoide constituyen buenos ejemplos de esta circunstancia. Sin embargo, hasta la fecha nadie ha definido con rigor y exactitud cuáles son los criterios histopatológicos que debe mostrar una determinada neoplasia para poder afirmar

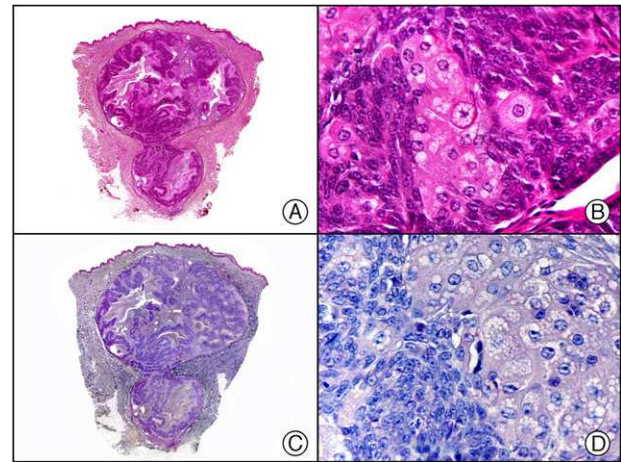


Figura 33 Sebaeoma quístico en un paciente con síndrome de Muir-Torre. A) Visión panorámica. B) Detalle de un grupo de sebocitos en distintos estadios de maduración. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente para MSH2. Los núcleos de los queratinocitos epidérmicos expresan MSH2, como control interno positivo. D) A gran aumento se observa como los núcleos de las células neoplásicas del este sebaeoma no expresan MSH2.

su diferenciación ecrina. Desde un punto de vista teórico, podremos decir que una neoplasia muestra diferenciación ecrina cuando la neoplasia en cuestión reproduzca, con mayor o menor éxito dependiendo de su grado de diferenciación, alguna de las estructuras de la glándula ecrina normal. Sin embargo, quizá con la excepción del tumor mixto ecrico, no se ha descrito ninguna neoplasia que reproduzca la porción secretora de las glándulas ecquinas, es decir, que esté constituida por estructuras glandulares tapizadas por una sola hilera de células epiteliales columnares en la que alternan células claras y células oscuras y una hilera periférica discontinua de células mioepiteliales. Pero el mayor problema lo plantean las neoplasias ductales, que son, con mucho, la gran mayoría de las neoplasias con diferenciación ecrina o apocrina. En el momento actual no podemos saber si una neoplasia ductal es ecrica o apocrina sencillamente porque, hasta la fecha, el ducto ecrico y el apocrino son indistinguibles uno de otro desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural. Únicamente en glándulas ecquinas y apocrinas normales, si observamos que un conducto excretor desemboca libre en la epidermis podemos afirmar que ese conducto es ecrico, o si por el contrario el conducto desemboca en el infundíbulo de un folículo piloso podemos afirmar con seguridad que ese conducto es apocrino. Pero, en la mayoría de las neoplasias ductales, tanto benignas como malignas, solo podemos afirmar que se trata de neoplasias ductales, y una calificación adicional como ecrica o apocrina basada en las características histopatológicas de esos ductos es pura imaginación. La inmunohistoquímica prometía resolver este problema y diversos autores han propuesto diferentes marcadores inmunohistoquímicos para distinguir entre diferenciación ductal ecrica y diferenciación ductal apocrina. Sin embargo, en la práctica ninguno de estos marcadores consigue diferenciar de manera constante y repetible el ducto ecrico del apocrino en glándulas ecquinas y apocrinas normales, por lo que

Tabla 4 Marcadores inmunohistoquímicos más frecuentemente utilizados en neoplasias anexiales para investigar su diferenciación

Marcador	Patrón	Aplicación
CEA	Citoplásmico	Marcador de diferenciación glandular, puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Paget extramamaria
GCDFP15	Citoplásmico	Marcador de diferenciación apocrina, aunque también marca las unidades ecrinas
EMA	Citoplásmico	Marcador de neoplasias ductales ecrinas malignas y en ocasiones apocrinas, además de la mayoría de las sebáceas
CK7	Citoplásmico	Sensible y específico para la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria
AE1/AE3	Citoplásmico	Pan-citoqueratina presente en neoplasias glandulares
Calretinina	Citoplasmático	Marcador de la capa interna de la vaina radicular externa del folículo, del ducto sebáceo y de la porción secretora ecrina. Se expresa en proliferaciones con diferenciación tricolémica, sebácea ductal y ecrina secretora
CD34	Citoplasmático	Diferenciación hacia la vaina radicular externa del folículo piloso (diferenciación tricolémica). Marca también los fibrocitos perianexiales de la dermis
Adipofilina	Citoplasmático, microvacuolado	Marcador de diferenciación sebácea
Ber-EP4	Citoplásmico	Positivo en epiteloma basocelular, negativo en carcinoma espinocelular y tricoblastoma. Marca también neoplasias sebáceas
Bcl-2	Citoplásmico	Marca la capa basal de la epidermis y puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre epiteloma basocelular y tricoepitelioma

Fuente: tomado de Wasserman et al.¹

su aplicación en el estudio de la diferenciación en las neoplasias ductales sigue siendo controvertida. En la [tabla 4](#) se resumen los marcadores inmunohistoquímicos más frecuente utilizados en la investigación de la diferenciación de las neoplasias anexiales cutáneas.

Algunos diagnósticos diferenciales histopatológicos merecen un comentario específico. A veces neoplasias constituidas por cordones epiteliales basaloides inmersos en un estroma desmoplásico plantean el diagnóstico diferencial entre carcinoma basocelular morfeiforme, tricoepitelioma desmoplásico, carcinoma espinocelular trabecular indiferenciado, carcinoma anexial microquístico y carcinoma siringoide. La mayoría de los carcinomas basocelulares muestran positividad para el CD10 en sus células neoplásicas, pero el carcinoma basocelular morfeiforme solo muestra una débil inmunotinción para el CD10 en las células del estroma tumoral. Además, los fibrocitos del estroma del tricoepitelioma desmoplásico también expresan CD10⁵⁵. En estos casos puede ser útil el estudio inmunohistoquímico del BerEp4, que marca el epitelio neoplásico de casi todas las variantes histopatológicas del carcinoma basocelular ([fig. 34](#)), pero no el del tricoblastoma o el del carcinoma espinocelular⁵⁶⁻⁵⁹. Las tinciones para CEA y EMA nos permitirán detectar pequeñas formaciones ductales del carcinoma anexial microquístico o del carcinoma siringoide.

La distinción histopatológica entre un carcinoma anexial primario y una metástasis cutánea de adenocarcinoma visceral es también un problema frecuente. En este sentido, se ha propuesto el estudio de la CK5/6, el p63 y la podoplanina como los marcadores inmunohistoquímicos que se expresan preferentemente en carcinomas primarios, mientras que suelen ser negativos en las metástasis de adenocarcinomas viscerales⁶⁰. Sin embargo, la capacidad discriminadora de estos marcadores no es absoluta, ya que estudios recientes han demostrado que puede existir una expresión relativamente frecuente de p63 en metástasis

cutáneas de adenocarcinoma y hasta un 5% de los casos muestran expresión focal de podoplanina^{61,62}. El GCDFP-15 tiene una sensibilidad y especificidad del 99% para metástasis de adenocarcinoma de mama, pero se expresa también en carcinomas ecrinos y apocrinos cutáneos⁶³.

Estudio inmunohistoquímico de metástasis cutáneas

En la [tabla 5](#) se enumeran las características inmunohistoquímicas de la mayoría de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales malignas⁶⁴.

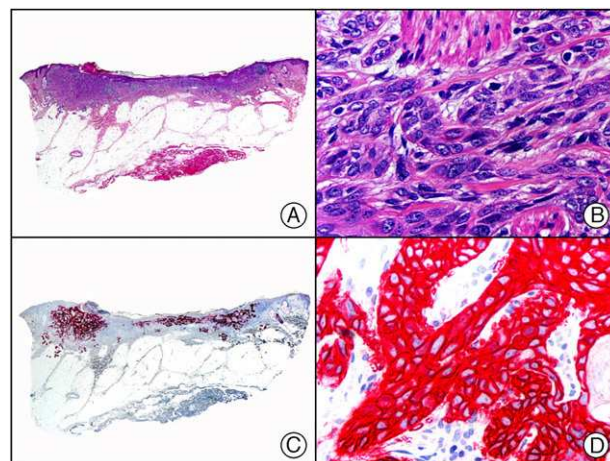


Figura 34 Carcinoma basocelular morfeiforme. A) Visión panorámica. B) Detalle de la morfología fusiforme de las células neoplásicas. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con BerEp4. D) Detalle de la positividad para BerEp4 de las células neoplásicas.

Tabla 5 Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en la investigación del origen en metástasis cutáneas de tumores malignos internos

Origen	Histopatología	Marcadores inmunohistoquímicos	
		Positivos	Negativos
Mama	Carcinoma ductal	CK7, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, GCDFP-15, CEA, c-erbB-2, mamaglobina, E-cadherina	CK20, CK5/6
	Carcinoma lobulillar	CK7, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, GCDFP-15, CEA, EMA, mamaglobina	S-100, E-cadherina, podoplanina, p63
	Carcinoma inflamatorio telangiectásico	CD31, podoplanina	Podoplanina
	Enfermedad de Paget mamaria	MUC1, CK7	MUC2, MUC5AC, CK20
Pulmón	Carcinoma escamoso	CK5/6	CK7, CK20, TTF-1, CEA
	Adenocarcinoma	CK7, TTF-1, Ber-EP4, CEA, surfactante de apoproteína A	CK5/6, CK20
	Carcinoma de células pequeñas	TTF-1, CAM 5.2, CK8/18, Ber-EP4,ENS	CK7, CK20, CD99
	Mesotelioma	CK5/6, calretinina, vimentina	CEA, TTF-1, S-100, CD31
Colorrectal	Adenocarcinoma	CK20, CEA, CDX2	CK7
Intestino delgado	Carcinoma escamoso	CK20, EMA, AE1/AE3	CK7
	Adenocarcinoma	CEA, EMA	
Estómago	Adenocarcinoma	CK20, CEA, EMA, CDX2, HIK1083	CK7+/-
Esófago	Carcinoma esca- moso/adenocarcinoma	CK5/6, Ber-EP4	CK7, CK20
	Hígado	Carcinoma hepatocelular	Alfa-fetoproteína, CEA policlonal, Hep Par-1, arginasa-1
Sistema biliar	Adenocarcinoma	CK7, CK20	CDX2
Páncreas	Adenocarcinoma	CA19,9, CK7, CK8, CK18, CK19	CK20
Riñón	Carcinoma renal	AE1/AE3, MNF116, CD31, RCC-Ma (> 2/3), vimentina CD10, EMA, S-100, adipofilina, PAX8	Inhibina, Melan-A TTF-1, CK7, CK20
Vejiga y uretra	Carcinoma de epitelio transicional	CK7, CK19, CK20, CK14 (50%), trombomodulina, uroplaquina III, CD10	
Próstata	Adenocarcinoma	Antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida, AMACR (P504S/Alpha-methylacyl-CoA racemase), ERG	CK7, CK20, trombomodulina
Testículo	Coriocarcinoma	Beta-HCG	
Ovario	Carcinoma	CA125, CK7, PAX8	CK20 (excepto algunos carcinomas mucinosos)
Cuello uterino y vagina	Carcinoma	CK7, EMA+/-	CK20, CEA

Tabla 5 (Continuación)

Origen	Histopatología	Marcadores inmunohistoquímicos	
		Positivos	Negativos
Endometrio	Carcinoma	CK7, PAX8	CK20, p63, podoplanina
Tiroides	Papilar	Tiroglobulina, TTF-1, PAX8 (50%)	
	Folicular	Tiroglobulina, TTF-1, PAX8 (50%)	
	Anaplásico	Tiroglobulina ±	
	Medular	Calcitonina	Tiroglobulina, PAX8
Tumor carcinoide	Carcinoma enterocromoafín	Enolasa neuronal específica (ENS), cromogranina, sinaptofisina, CDX2 (origen intestinal), TTF-1 (origen pulmonar)	CK5/6, CK7, CK20, p63
Neuroblastoma		ENS, cromogranina, sinaptofisina, periférica, alfa-internexina, proteína asociada a microtúbulos 1B (MAP-1B)	CD99, desmina, miogenina
Sarcomas de partes blandas	Leiomasarcoma	Actina de músculo liso (SMA), desmina	
	Rabdomiosarcoma	Desmina, SMA, MYOD1, vimentina, miogenina, antígeno común leucocitario (CD45)	
	Angiosarcoma	CD31, ERG, podoplanina, amplificación de <i>c-Myc</i> En variantes epitelioides: CKs y EMA	
Glándulas salivares	Condrosarcoma	CD99, vimentina, S-100 (focal), podoplanina, YKL-40, SMA, desmina, CAM5.2	AE1/AE3, SMA, CD117
	Sarcoma de Swing	Vimentina, ENS, CD99, LEU7/CD57, FLI-1	Podoplanina
	Osteosarcoma	Ezrina, SMA, <i>C-erbB-2</i> (50%)	
	Carcinoma adenoide-quístico	CKs, CEA, S-100, CD117/cKit, SMA, vimentina (en el componente mioepitelial)	
	Carcinoma mucoepidermoide	CK5/6, EMA, CEA	
Laringe y tráquea	Carcinoma	AE1/AE3, p53	
Nasofaringe	Carcinoma	RNA del VEB	
Glioblastoma		GFAP, EGFR (±), vimentina, YKL-40	Neurofilamentos, HMB45, Melan-A, CKs
Meduloblastoma		Sinaptofisina, ENS	Neurofilamentos
Meningioma		Vimentina, EMA, S-100, receptores de progesterona, CKs, CEA	
Glándula suprarrenal	Carcinoma	ENS, inhibina, sinaptofisina (focal), A103, cromogranina, calretinina	Melan-A, CD10

Fuente: tomado de Alcaraz et al.⁶⁴.

Comentaremos brevemente los marcadores más útiles en dermatopatología. El TTF-1 marca aproximadamente 2 tercios de los carcinomas de pulmón y sus metástasis. La combinación de receptores de estrógenos y GCDFP-15 resulta muy útil en el diagnóstico del cáncer de mama. CDX-2 es un marcador intranuclear expresado en la mayoría de carcinomas colorrectales, aunque también marca un número limitado de otros adenocarcinomas como el carcinoma gástrico, biliopancreático y carcinoma mucinoso de ovario. El antígeno prostático específico (PSA) se utiliza para confirmar el origen prostático de las metástasis cutáneas, aunque también es positivo en otros tumores, como el melanoma metastático. La CK7 y CK20 se utilizan en el diagnóstico de la enfermedad de Paget extramamaria primaria y secundaria (metástasis epidermotropas en piel anal o genital). El Pax8 es un factor de transcripción que interviene en la maduración embriológica de estructuras del sistema Mülleriano y muestra una expresión intensa en metástasis cutáneas de carcinoma de ovario no mucinoso, carcinoma endometrial y carcinoma renal. Sin embargo, resulta negativo en metástasis de carcinoma de mama, pulmón, tracto biliar, colon y próstata. Tampoco se expresa en adenocarcinomas anaxiales cutáneos primarios y sus metástasis en piel⁶⁵. La arginasa 1 es una enzima característica del tejido hepático que cataboliza la hidrólisis de arginina a ornitina y urea. Se expresa en tejido hepático normal y en tumores benignos y malignos de hepatocitos, pero resulta negativa en muchos otros tumores, incluyendo carcinoma renal, tumores neuroendocrinos, melanoma, carcinomas gástricos y carcinomas suprarrenales⁶⁶. El *HER2/neu*, conocido también como *erbB2* es un oncogén localizado en el cromosoma 17 que se expresa en aproximadamente 25-30% de los casos de cáncer de mama, en otros adenocarcinomas y en carcinomas de células transicionales. La expresión de este oncogén en el cáncer de mama está asociada a la progresión y evolución desfavorable del mismo. Las pacientes con cáncer de mama con amplificación de *Her2/neu* tienen una gran probabilidad de resistencia al tratamiento con tamoxifeno (hormonoterapia). Sin embargo, responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor *Her2/neu*. En dermatopatología resulta de utilidad en el diagnóstico diferencial de metástasis cutáneas y como marcador diferenciador de

enfermedad de Paget de melanoma *in situ* con células pagetoides⁶⁷.

Las claudinas son proteínas integrales de membrana que intervienen en la formación de uniones celulares estrechas, y son un componente variable y específico de cada tejido. La claudina-1 es positiva en células epiteliales y perineurales; muchos de los tumores que se incluyen en el diagnóstico diferencial del perineuroma (como el dematofibrosarcoma protuberans, sarcoma fibromixóide de bajo grado y fibromatosis) son claudina-1 negativos⁶⁸. La claudina-3 es positiva en epitelio pulmonar y hepático, la claudina-5 en células endoteliales, y la claudina-18 en las células neoplásicas del adenocarcinoma de páncreas, pero no en el epitelio pancreático normal⁶⁹.

La E-cadherina es una glicoproteína transmembrana de 120 kDa implicada en la adhesión celular de los epitelios. La pérdida de la expresión de esta molécula está asociada con la progresión de varios carcinomas^{70,71}. Su expresión en el melanoma es mayor en la lesión primaria que en las metástasis⁷². En patología mamaria, la pérdida completa de expresión de E-cadherina, que ocurre tanto en carcinomas lobulillares *in situ* como invasivos, permite distinguirlos del carcinoma ductal, que conserva intacta la expresión de esta glicoproteína. Se ha descrito también su utilidad en el panel de diagnóstico diferencial entre mesotelioma epitelioide y adenocarcinoma pulmonar⁷³.

Neoplasias nerviosas y neuroendocrinas

Algunas neoplasias cutáneas con diferenciación neural o neuroendocrina merecen un breve comentario. En la [tabla 6](#) se resumen los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentemente utilizados en el estudio histopatológico de estas neoplasias.

Clásicamente, se ha observado que los neurofibromas contienen axones que se tiñen con neurofilamentos, mientras que las células de Schwann expresan proteína S-100, CD57 (Leu-7) y la proteína básica de mielina y los fibroblastos muestran reactividad con el factor XIIIa. Los neurofibromas expresan también varios factores de crecimiento y sus receptores, como la molécula de adhesión de células neurales CD56 o factores de crecimiento endotelial. Las células neoplásicas de los schwannomas expresan vimentina,

Tabla 6 Marcadores inmunohistoquímicos de neoplasias cutáneas neurales y neuroendocrinas

Marcador inmunohistoquímico	Patrón	Aplicaciones
Proteína S-100	Nuclear/citoplásmico	Gliomas, tumores neuroectodérmicos primitivos, schwannoma, neurofibroma, tumores neurales y condroides
Enolasa neuronal específica	Citoplásmico	Células neuroendocrinas, células del tumor de Merkel
EMA	Citoplasmático	Células perineurales
PGP9.5	Citoplasmático	Pan-neuronal
Proteína ácida gliofibrilar (GFAP)	Citoplasmático	Células de Schwann
CK20	Perinuclear	Células del tumor de Merkel
Neurofilamentos	Perinuclear	Axones, células neuroendocrinas, células del tumor de Merkel
Cromogranina	Citoplásmico	Células neuroendocrinas, células del tumor de Merkel
Sinaptofisina	Citoplásmico	Células neuroendocrinas, células del tumor de Merkel
TTF-1	Nuclear	Negativo en las células del tumor de Merkel

Fuente: tomado de Wasserman et al.¹.

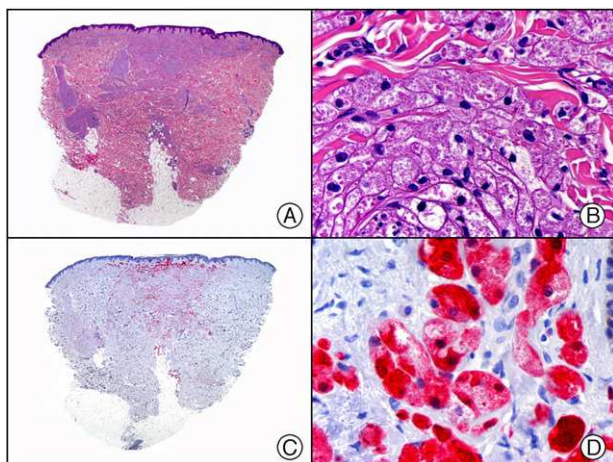


Figura 35 Tumor de células granulares. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células neoplásicas mostrando un citoplasma granular. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con calretinina. D) Detalle de la positividad para calretinina en las células neoplásicas.

proteína S-100 y proteína básica de mielina, pero no neurofilamentos ni factor XIIIa. Recientemente se ha descrito una intensa positividad de las células de Schwann y de los schwannomas con el anticuerpo Sox-10, que desgraciadamente tampoco es absolutamente específico, ya que también tiñe los melanocitos y tumores melanocíticos benignos y malignos. Un escaso número de células de los schwannomas expresan la proteína ácida gliofibrilar. La capsula periférica que rodea la lesión está constituida por células perineurales que expresan EMA. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que más del 50% de los schwannomas convencionales contienen axones positivos para neurofilamentos, en una proporción variable de unos casos a otros, por lo que actualmente se aconseja que el diagnóstico diferencial entre neurofibroma y schwannoma en casos dudosos no se base únicamente en el estudio inmunohistoquímico de neurofilamentos⁷⁴. Los schwannomas muestran una intensa positividad para calretinina y podoplanina, mientras que los neurofibromas solo muestran una positividad débil y focal para estos marcadores. De todas formas, en los últimos años se han descrito varios ejemplos de neoplasias híbridas entre neurofibroma y schwannoma^{75,76} y entre neurofibroma y perineuroma⁷⁷, por lo que la separación entre los distintos tumores de las vainas de nervios periféricos no parece ser tan nítida como se había considerado clásicamente.

Las células neoplásicas de los tumores de células granulares expresan proteína S-100, enolasa neuronal específica, PGP 9.5, NK1/C3, CD68, receptor del factor de crecimiento neural 5 (NGFR-5), calretinina (fig. 35), Glut-1¹⁵, MiTF-1 y alfa-inhibina.

Las células neoplásicas del perineuroma de tejidos blandos también expresan vimentina, EMA (fig. 36), claudina-1⁶⁸, y CD10⁵⁵, mientras que en la variante desmoplásica la mayoría de las células expresan, además del EMA, GLUT-1, claudina-1, colágeno tipo IV, CD99, actina muscular específica, actina alfa de músculo liso y citoqueratinas en menor proporción⁶². Característicamente las células neoplásicas resultan negativas para la proteína S-100, el CD57 (Leu-7), la

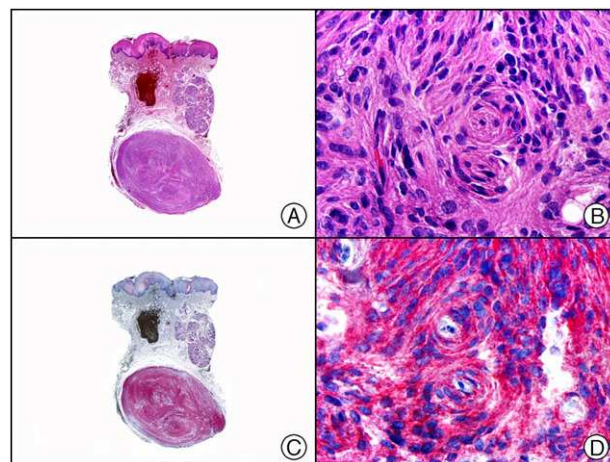


Figura 36 Perineuroma de mucosa oral. A) Visión panorámica. B) Detalle de las células neoplásicas dispuestas en remolinos concéntricos. C) El mismo caso estudiado inmunohistoquímicamente con EMA. D) Detalle de la positividad del EMA en las células neoplásicas.

proteína ácida gliofibrilar, los neurofilamentos, la desmina, la enolasa neuronal específica y la cromogranina.

Existen 2 variantes histopatológicas de mixoma de la vaina nerviosa o neurotecoma, la variante clásica o mixoide y el denominado neurotecoma celular. Ambas neoplasias muestran un perfil inmunohistoquímico diferente. En el neurotecoma mixoide todos los hallazgos inmunohistoquímicos apoyan una diferenciación neural y concretamente schwanniana de las células que componen la lesión, ya que la mayoría expresan proteína S-100, CD57 (Leu-7), enolasa neuronal específica y proteína ácida gliofibrilar, y están rodeadas individualmente por colágeno tipo IV. Algunos fibroblastos del interior de los lóbulos tumorales expresan CD34 y factor XIIIa, y en su periferia se suelen observar algunas células positivas para el antígeno de membrana epitelial (EMA), que corresponden a células perineurales. Las células tumorales del neurotecoma mixoide no expresan citoqueratinas, HMB45, actina-alfa de músculo liso, desmina, antígeno carcinoembrionario, CD68, CD31, sinaptofisina ni cromogranina. En contraste, las células que componen el neurotecoma celular no expresan proteína S-100, proteína ácida gliofibrilar, CD57 (Leu-7) ni antígeno de membrana epitelial, que son los marcadores mayoritariamente considerados de diferenciación neural, por lo que la histogénesis de esta variante celular permanece desconocida. Los únicos marcadores habitualmente positivos en las células del neurotecoma celular son el NK1C3 (inicialmente considerado como específico de melanocitos, y que hoy sabemos se expresa en todas las células con abundantes lisosomas), el PGP 9,5 (marcador pan-neuronal), y la proteína S-100A6. La expresión de estos 2 últimos marcadores es el único argumento inmunohistoquímico en favor de una diferenciación neural del neurotecoma celular. Algunas células del neurotecoma celular también expresan enolasa neuronal específica y el MITF-1, pero estos resultados varían de unos casos a otros. En resumen, mientras que los hallazgos inmunohistoquímicos apoyan la idea de que el neurotecoma mixoide está mayoritariamente constituido por células de Schwann, se desconoce la

verdadera naturaleza de las células neoplásicas del neurotecoma celular⁷⁸⁻⁸⁵.

Finalmente, ya hemos señalado anteriormente el perfil inmunohistoquímico del tumor de Merkel. Conviene recordar aquí que las lesiones cutáneas primarias de este tumor resultan negativas para el TTF-1, lo que permite diferenciarlas de una metástasis cutánea de un carcinoma microcítico de pulmón, que puede mostrar una histopatología muy similar. Estudios recientes han postulado también la utilidad del estudio del *MASH1*, un gen crucial en el desarrollo embriológico de células del cerebro y del sistema neuroendocrino, en el diagnóstico diferencial entre las metástasis cutáneas del carcinoma microcítico de pulmón y el tumor de Merkel, sobre todo en los raros casos de tumor de Merkel positivos para el TTF-1. El tumor de Merkel primario cutáneo no expresa *MASH1*, mientras que la mayoría de los carcinomas microcíticos pulmonares resultan positivos con este marcador⁸⁶.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wasserman J, Maddox J, Raczyk M, Petronic-Rosic V. Update on immunohistochemical methods relevant to dermatopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1053-61.
- Walsh N, Boutilier R, Glasgow D, Schaffellburg M. Exclusive involvement of folliculosebaceous units by herpes. A reflection of early herpes zoster. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:189-94.
- Aragües M, Sánchez Pérez J, Fraga J, Burgos E, Noguero A, García Díez A. Hairy leukoplakia—a clinical, histopathological and ultrastructural study in 33 patients. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:335-9.
- Fraga Fernández J, Chavez Benito MA, Burgos Lizalde E, Aragües Montanes M. Oral hairy leukoplakia. A histopathologic study of 32 cases. *Am J Dermatopathol.* 1990;12:571-8.
- Robin YM, Guillou L, Michels JJ, Coindre JM. Human herpesvirus 8 immunostaining. A sensitive and specific method for diagnosing Kaposi sarcoma in paraffin-embedded sections. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:330-4.
- Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:335-42.
- Jung HS, Choi YL, Choi JS, Roh JH, Pyon JK, Woo KJ, et al. Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinomas and small cell carcinomas by PCR and immunohistochemistry. *Histol Histopathol.* 2011;26:1231-41.
- Schwarz TF, Wiersbitzky S, Pambor M. Case report: detection of parvovirus B19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum. *J Med Virol.* 1994;43:171-4.
- Takahashi M, Ito M, Sakamoto F, Shimizu N, Furukawa T, Takahashi M, et al. Human parvovirus B19 infection: immunohistochemical and electron microscopic studies of skin lesions. *J Cutan Pathol.* 1995;22:168-72.
- Santonja C, Nieto-González G, Santos-Briz A, De las Nieves Gutiérrez Zufiaurre M, Cerroni L, Kutzner H, et al. Immunohistochemical detection of parvovirus B19 in "gloves and socks" papular purpuric syndrome: direct evidence for viral endothelial involvement. Report of three cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:790-5.
- Martín Ezquerro G, Fernández Casado A, Barco D, Jucglá A, Juanpere-Rodero N, Manresa JM, et al. *Treponema pallidum* distribution pattern in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol.* 2009;40:624-30.
- Kutzner H, Argenyi ZB, Requena L, Rütten A, Hügel H. A new application of BCG antibody for rapid screening of various tissue microorganisms. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:56-60.
- Khosravi Shahi P, Gil Herrera J, Del Castillo Rueda A. La importancia clínica de los polimorfismos del gen CD45. *An Med Interna (Madrid).* 2005;22:459-60.
- Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood.* 2009;113:4885-93.
- Hoang MP, Mahalingam M, Selim MA. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous neoplasms. *Future Oncol.* 2010;6:93-109.
- Hoefnagel JJ, Vemeer MH, Jansen PM, Fleuren GJ, Meijer CJ, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol.* 2003;149:1183-91.
- Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, Kerl H. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol.* 1994;102:231-5.
- Kanner WA, Brill LB, Patterson JW, Wick MR. CD10, p63 and CD99 expression in the differential diagnosis of atypical fibroxanthoma, spindle cell squamous cell carcinoma and desmoplastic melanoma. *J Cutan Pathol.* 2010;37:744-50.
- Kelemen K, Peterson LC, Helenowski I, Goolsby CL, Jovanovic B, Miyata S, et al. CD23+ mantle cell lymphoma: a clinical pathologic entity associated with superior outcome compared with CD23- disease. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:166-77.
- Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol.* 2002;24:6-16.
- Werner B, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol.* 2008;35:1100-7.
- De Diego J, Berridi D, Saracibar N, Requena L. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:518-21.
- Nathan DL, Belsito DV. Carbamazepine-induced pseudolymphoma with CD30-positive cells. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:806-9.
- Rose C, Starostik P, Broker EB. Infection with parapoxvirus induced CD-30 positive cutaneous infiltrates in humans. *J Cutan Pathol.* 1999;26:520-2.
- Kim KJ, Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. CD30-positive T-cell rich pseudolymphoma induced by gold acupuncture. *Br J Dermatol.* 2002;146:882-4.

26. Gallardo F, Barranco C, Toll A, Pujol RM. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol.* 2002;29:368–73.
27. Moreno Ramírez D, García Escudero A, Ríos Martín JJ, Herrera Saval A, Camacho F. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum in an elderly patient. *J Cutan Pathol.* 2003;30:473–5.
28. Yue LZ, Fu R, Wang HQ, Li LJ, Hu HR, Fu L, et al. Expression of CD123 and CD114 on the bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndrome. *Chin Med J.* 2010;123:2034–7.
29. Du X, Ho M, Pastan I. New immunotoxins targeting CD123, a stem cell antigen on acute myeloid leukemia cells. *J Immunother.* 2007;30:607–13.
30. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, Morilla A, Owusu-Ankomah K, Rafiq F, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica.* 2004;89:303–8.
31. Cota C, Vale E, Viana I, Requena L, Ferrara G, Anemona L, et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:75–87.
32. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol.* 2005;141:834–42.
33. Pulford KAF, Sipos A, Cordell JL, Stross WP, Mason DY. Distribution of the CD68 macrophage/myeloid associated antigen. *Immunology.* 1990;2:973–80.
34. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. CD163: a specific marker of macrophages in paraffin-embedded tissue samples. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:794–801.
35. Chu P, Chang K, Arber D, Weiss L. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Sem Diag Pathol.* 2000;17:236–56.
36. Soslow RA, Bhargava V, Warnke RA. MIC2, TdT, bcl-2, and CD34 expression in paraffin-embedded high-grade lymphoma/acute lymphoblastic leukemia distinguishes between distinct clinicopathologic entities. *Hum Pathol.* 1997;28:1158–65.
37. Traweek ST, Arber DA, Rappaport H, Brynes RK. Extramedullary myeloid cell tumors. An immunohistochemical and morphologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:1011–9.
38. de Jonge HJ, Woolthuis CM, Vos AZ, Mulder A, van den Berg E, Kluijn PM, et al. Gene expression profiling in the leukemic stem cell-enriched CD34(+) fraction identifies target genes that predict prognosis in normal karyotype AML. *Leukemia.* 2011;25:1825–33.
39. Bernstein ID, Andrews RG, Cohen SF, McMaster BE. Normal and malignant human myelocytic and monocytic cells identified by monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1982;128:876–81.
40. Natkunam Y, Rouse RV. Utility of paraffin section immunohistochemistry for C-KIT (CD117) in the differential diagnosis of systemic mast cell disease involving the bone marrow. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:81–91.
41. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:615–9.
42. Garrido-Ruiz MC, Requena L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Alonso SR, Rodríguez Peralto JL. The immunohistochemical profile of Spitz nevi and conventional (non-Spitzoid) melanomas: a baseline study. *Mod Pathol.* 2010;23:1215–24.
43. Minami S, Lum CA, Kitagawa KM, Namiki TS. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in melanocytic skin lesions. *Int J Dermatol.* 2011;50:24–9.
44. Sundram U, Harvell JD, Rouse RV, Natkunam Y. Expression of the B-cell proliferation marker MUM1 by melanocytic lesions and comparison with S100, gp100 (HMB45), and MelanA. *Mod Pathol.* 2003;16:802–10.
45. Prieto VG, Shea CR. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. *J Cutan Pathol.* 2008;35 Suppl 2:S1–10.
46. Kamino H, Tam S, Tapia B, Toussaint S. The use of elastin immunostain improves the evaluation of melanomas associated with nevi. *J Cutan Pathol.* 2009;36:845–52.
47. Pages C, Rochaix P, Saati T, Valmaray-Degano S, Boulinguez S, Launay F, et al. KBA.62: a useful marker for primary and metastatic melanomas. *Hum Pathol.* 2008;39:1136–42.
48. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Melan A: not a helpful marker in distinction between melanoma in situ in sun-damaged skin and pigmented actinic keratosis. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:364–6.
49. Monteagudo C, Calduch L, Navarro S, Joan-Figueroa A, Llombart-Bosch A. CD99 immunoreactivity in atypical fibroxanthoma: a common feature of diagnostic value. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:126–31.
50. McNiff JM, Subtil A, Cowper SE, Lazova R, Glusac EJ. Cellular digital fibromas. Distinctive CD34-positive lesions that may mimic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 2005;32:413–8.
51. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: an immunohistochemical study of 117 cases. *Mod Pathol.* 2010;23:567–73.
52. Orta L, Klimstra DS, Qin J, Mecca P, Tang LH, Busam KJ, et al. Towards identification of hereditary DNA mismatch repair deficiency: sebaceous neoplasm warrants routine immunohistochemical screening regardless of patient's age or other clinical characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:934–44.
53. Chhibber V, Dresser K, Mahalingam M. MSH-6: extending the reliability of immunohistochemistry as a screening tool in Muir-Torre syndrome. *Mod Pathol.* 2008;21:159–64.
54. Popnikolov NK, Gatalica Z, Colombe-Grimmer MI, Sánchez RL. Loss of mismatch repair proteins in sebaceous gland tumors. *J Cutan Pathol.* 2003;30:178–84.
55. Pham TT, Selim MA, Burchette Jr JL, Madden J, Turner J, Herman C. CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33:123–8.
56. Sanders DSA, Carr RA. The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumors of the skin. *Curr Diagn Pathol.* 2007;13:237–51.
57. Tellechea O, Reis JP, Domínguez JC, Baptista AP. Monoclonal antibody Ber Ep4 distinguishes basal cell carcinoma from squamous-cell carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:452–5.
58. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol.* 1998;25:153–9.
59. Beer TW, Sheperd P, Theaker JM. BerEP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology.* 2000;37:218–23.
60. Requena L, Prieto VG, Requena C, Sarasa JL, Manzano R, Seco M, et al. Primary signet-ring cell/histiocytoid carcinoma of the eyelid: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:378–91.
61. Ivan D, Nash J, Prieto V, Calonje E, Lyle S, Diwan AH, et al. Use of p63 expression in distinguishing primary and metastatic cutaneous adnexal neoplasms from adenocarcinoma to the skin. *J Cutan Pathol.* 2007;34:474–80.
62. Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK7, and CK20 in distinguishing primary

- cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2004;31:145–52.
63. Tsubura A, Senzaki H, Sasaki M, Hilgers J, Morii S. Immunohistochemical demonstration of breast-derived and/or carcinoma-associated glycoproteins in normal skin appendages and their tumors. *J Cutan Pathol.* 1992;19:73–9.
64. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:347–93.
65. Fujiwara M, Taube J, Sharma M, McCalmont TH, Kim J. PAX8 discriminates ovarian metastases from adnexal tumors and other cutaneous metastases. *J Cutan Pathol.* 2010;37:938–43.
66. Yan BC, Gong C, Song J, Krausz T, Tretiakova M, Hyjek E, et al. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1147–54.
67. Ramachandra S, Gillett CE, Millis RR. A comparative immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease and superficial spreading melanoma, with particular emphasis on melanocytic markers. *Virchows Arch.* 1996;429:371–6.
68. Folpe AL, Billings SD, McKenney JK, Walsh SV, Nusrat A, Weiss SW. Expression of claudin-1, a recently described tight junction-associated protein, distinguishes soft tissue perineurioma from potential mimics. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1620–6.
69. Karanjawala ZE, Illei PB, Ashfaq R, Infante JR, Murphy K, Pandey A, et al. New markers of pancreatic cancer identified through differential gene expression analyses: claudin 18 and annexin A8. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:188–96.
70. Ohene-Abuakwa Y, Noda M, Perenyi M, Kobayashi N, Kashima K, Hattori T, et al. Expression of the E-cadherin/catenin (a-, b-, g-) complex correlates with the macroscopic appearance of early gastric cancer. *J Pathol.* 2000;192:433–9.
71. Nakopoulou L, Gakiopoulou-Givalou H, Karayiannakis AJ, Giannopoulou I, Keramopoulos A, Davaris P, et al. Abnormal alpha-catenin expression in invasive breast cancer correlates with poor patient survival. *Histopathology.* 2002;40:536–46.
72. Molina-Ortiz I, Bartolomé RA, Hernández-Varas P, Colo GP, Teixidó J. Overexpression of E-cadherin on melanoma cells inhibits chemokine-promoted invasion involving p190RhoGAP/p120ctn-dependent inactivation of RhoA. *J Biol Chem.* 2009;284:15147–57.
73. Abutaily AS, Addis BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol.* 2002;55:662–8.
74. Nascimento AF, Fletcher CD. The controversial nosology of benign nerve sheath tumors: neurofilament protein staining demonstrates intratumoral axons in many sporadic schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1363–70.
75. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CDM. Nerve sheath tumors with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology.* 1998;32:405–10.
76. Zamecnik M. Hybrid neurofibroma/schwannoma versus schwannoma with Antoni B areas. *Histopathology.* 2000;36:473.
77. Kazakov DV, Pitha J, Sima R, Vanecek T, Shelekhova K, Mukensnabl P, et al. Hybrid peripheral nerve sheath tumors: schwannoma-perineuroma and neurofibroma-perineuroma. A report of three cases in extradigital locations. *Ann Diagn Pathol.* 2005;9:16–23.
78. Laskin WB, Fetsch JF, Miettinen M. The "neurothekeoma": immunohistochemical analysis distinguishes the true nerve sheath myxoma from its mimics. *Hum Pathol.* 2000;31:1230–41.
79. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Nerve sheath myxoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 57 morphologically distinctive, S-100 protein- and GFAP-positive myxoid peripheral nerve sheath tumors with a predilection for the extremities and a high local recurrence rate. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1615–24.
80. Fetsch JF, Laskin WB, Hallman JR, Lupton GP, Miettinen M. Neurothekeoma: an analysis of 178 tumors with detailed immunohistochemical data and long-term patient follow-up information. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1103–14.
81. Argenyi ZB, LeBoit PE, Santa Cruz DJ, Swanson PE, Kutzner H. Nerve sheath myxoma (neurothekeoma) of the skin: Light microscopic and immunohistochemical reappraisal of the cellular variant. *J Cutan Pathol.* 1993;20:294–303.
82. Husain S, Silvers DN, Halperin AJ, McNutt NS. Histologic spectrum of neurothekeoma and the value of immunoperoxidase staining for S-100 protein in distinguishing it from melanoma. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:496–503.
83. Wang AR, May D, Bourne P, Scott G. PGP 9.5. A marker for cellular neurothekeoma. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1401–7.
84. Page RN, King R, Mihm Jr MC, Googe PB. Microphthalmia transcription factor and NK1/C3 expression in cellular neurothekeoma. *Mod Pathol.* 2004;17:230–4.
85. Fullen DR, Lowe L, Su LD. Antibody to S100a6 protein is a sensitive immunohistochemical marker for neurothekeoma. *J Cutan Pathol.* 2003;30:118–22.
86. Ralston J, Chiriboga L, Nonaka D. MASH1: a useful marker in differentiating pulmonary small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21:1357–62.