

# PATOLOGÍA DE LA PIEL

## HISTOLOGÍA NORMAL DE LA PIEL:

Dado el pequeño tamaño de las muestras y la gran variedad de patologías que puede presentar la piel, es fundamental conocer el aspecto normal de la histología cutánea, pues una mínima variación de ésta puede corresponder a la manifestación clínica de una enfermedad cutánea específica.

La piel está compuesta de 3 elementos histológicos:

1. La epidermis (epitelio plano estratificado queratinizante)
2. La dermis (una matriz de tejido conectivo vascularizado con estructuras nerviosas y anexiales)
3. La hipodermis (tejido adiposo dividido en lóbulos por tabiques de tejido conectivo)

Existe variabilidad en el espesor de cada uno, así como en sus componentes histológicos y citológicos, que depende del sitio corporal.

La epidermis incluye un estrato basal, proliferante, que descansa sobre una membrana basal, a la cual se encuentran unidos los queratinocitos por hemidesmosomas. El estrato espinoso, de grosor variable, es el más extenso y se caracteriza por las uniones desmosomales que mantienen la estabilidad y resistencia del epitelio. El estrato granular, de 1 a 3 células de espesor, se caracteriza por gránulos intracitoplasmáticos de queratohialina, que se pierden al igual que el núcleo de las células, al ir aplanándose los queratinocitos muertos del estrato córneo, lo que les da la función de barrera impermeable.

Además de queratinocitos, la epidermis incluye melanocitos, células derivadas de la cresta neural, que se encuentran alternados cada 10 queratinocitos en el estrato basal, y mediante sus dendritas reparten la melanina que producen a los queratinocitos (1 melanocito para 36 queratinocitos) para brindar protección del ADN nuclear frente a los rayos UV.

Entre los queratinocitos del estrato espinoso se encuentran las células de Langerhans, células dendríticas que se exponen y procesan los antígenos microbianos y alérgicos, iniciando la respuesta inmune.

Y finalmente también en la capa basal epidérmica, invisibles, están las células de Merkel, de estirpe neuroendocrina, conectadas a un axón neuronal, cuyo crecimiento neoplásico genera el carcinoma de células de Merkel, una neoplasia maligna neuroendocrina agresiva del adulto mayor.

Ultraestructuralmente la zona de la membrana basal es compleja, incluyendo hemidesmosomas y distintos tipos de colágeno entre otras estructuras, que involucran proteínas cuya alteración o destrucción puede generar la aparición de ampollas.

La dermis se divide estructuralmente en dermis papilar, adventicial (rodea los anexos) y reticular, y al contener los vasos sanguíneos en dos plexos bien diferenciados el superficial y el profundo, es el sitio principal del infiltrado inflamatorio de la mayoría de las dermatitis. Contiene fibroblastos, dendrocitos dérmicos, macrófagos, linfocitos y mastocitos. Por otro lado, en la dermis se encuentra la mayoría de los anexos cutáneos

(glándulas ecrinas, apocrinas, sebáceas, folículos pilosos) en los que además de patologías inflamatorias, son características las neoplasias y los quistes.

Por último, la hipodermis, constituida por tejido conectivo y tabiques de tejido conectivo vascularizado, da origen a las paniculitis, particularmente en las piernas, las que se manifiestan como nódulos dolorosos palpables.

La piel puede manifestar enfermedades primarias (propias del órgano: acné, rosácea, liquen plano...) a veces en conjunto con las mucosas (pénfigo vulgar) y también es el sitio de manifestación de enfermedades cutáneas secundarias, cuyo origen se encuentra en otro órgano (metástasis cutáneas, mixedema...).

## **ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS**

Debido a la variedad de elementos citológicos e histológicos que componen la piel, el número de enfermedades que pueden afectarla es muy extenso, pero los patrones clínicos e histológicos de respuesta de la piel a estas condiciones es limitado, por lo que de su conocimiento y combinación surge en la mayoría de las veces, un diagnóstico específico que permite orientar el tratamiento del paciente.

A finales de la década de los 70, A. Bernard Ackerman publicó un método de clasificación, estudio y diagnóstico de las enfermedades cutáneas inflamatorias, basado en patrones de reacción: definió un número acotado de estos y agrupó en cada patrón varias enfermedades, que se diferenciarían según la clínica, algunos aspectos histológicos particulares, o el tipo del infiltrado leucocitario asociado.

De esta forma, es posible clasificar las enfermedades cutáneas que presentan hiperplasia epidérmica según el aspecto que ésta adquiere (regular en la psoriasis, irregular en la dermatitis de contacto crónica, papilomatosa en la verruga, y pseudocarcinomatosa en las infecciones micóticas).

Las dermatitis se clasifican según la ubicación del infiltrado y su disposición. Un grupo de dermatitis presentará infiltrados leucocitarios difusos en la dermis, otro los presentará en forma nodular, y otros serán de distribución perivascular.

Esta clasificación facilita mucho el diagnóstico de las dermatitis dado su gran número de variantes y permite, mediante la identificación del tipo celular, afinar el enfoque diagnóstico hasta dar con la enfermedad específica.

Igual sucede con las paniculitis, inflamaciones de la hipodermis, que se dividen en lobulares (como por ejemplo el eritema indurado de Bazin, una manifestación de la tuberculosis cutánea) y septales (como el eritema nodoso, que se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, linfomas y leucemias, y al uso de algunos fármacos).

Por último, las enfermedades ampollares de la piel se clasifican según la ubicación de la ampolla: una vez determinado el punto de clivaje (subcórneo, intraepidérmico o subepidérmico), se evalúa la causa del clivaje (edema: ECZEMA, daño de los desmosomas: PENFIGO, lesión por virus: VARICELA, depósito de complejos antígeno/anticuerpo: LUPUS CUTÁNEO, DERMATOMIOSISTIS etc.) y el tipo de infiltrado inflamatorio, con lo cual generalmente se arriba a un diagnóstico específico. En este caso, es fundamental el uso de inmunofluorescencia directa, ya que aún no existen técnicas para inclusiones en parafina que permitan detectar los antígenos involucrados. Esta técnica, la inmunofluorescencia directa, requiere el ENVÍO DE LA MUESTRA EN FRESCO SIN FIJAR (envuelta en una gasa humedecida con solución fisiológica, y refrigerada pero NO congelada, y llevada al laboratorio a la brevedad) para su correcto estudio.

Siempre es útil, y a veces, imprescindible, contar con la imagen clínica de las lesiones, o en su defecto con una adecuada información que incluya el tipo de lesión elemental, la localización, el número y el tiempo de evolución de las lesiones. LA CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA ES CLAVE MUCHAS VECES EN EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE UNA BIOPSIA DE PIEL.

Los tipos de biopsia cutánea son variados y su uso depende del dermatólogo, sin embargo, los más utilizados son:

1. BIOPSIA EN SACABOCADOS (“PUNCH”)
2. BIOPSIA POR AFEITADO (“SHAVE”)
3. BIOPSIA QUIRÚRGICA O EN ELIPSE CUTÁNEA
4. BIOPSIA CON TIJERAS

Cada uno tiene sus beneficios, desventajas e indicaciones.

Los dos primeros tienen la ventaja de ser seguros, rápidos y de fácil reparación. Sin embargo, entregan una cantidad pequeña y a veces insuficiente de tejido al patólogo, siendo siempre la elipse el tipo de biopsia preferido para obtener la mayor cantidad de información y además, evaluar márgenes quirúrgicos.

*La biopsia en sacabocados* se utiliza para resear pequeños tumores (existen sacabocados de 2 mm y hasta de 1 cm de diámetro) y para realizar biopsias múltiples de lesiones en varios estados evolutivos o de diferentes ubicaciones. No debería utilizarse para resear lesiones grandes o lesiones pigmentadas que no pueden researse completamente.

En el diagnóstico de la alopecia, el sacabocado permite estudiar el folículo piloso en toda su extensión al cortarlo verticalmente (una muestra) y horizontalmente (otra muestra) y ver los cambios que sufre a medida que se aleja de la hipodermis.

Para el estudio de las paniculitis, la biopsia en sacabocados permite alcanzar la profundidad del panículo por lo que representa una opción junto con la biopsia quirúrgica.

*La biopsia por afeitado* se utiliza para resear lesiones protruidas, pediculadas, o muy superficiales como verrugas, o lesiones de franco aspecto benigno. No debe utilizarse para resear neoplasias malignas o pigmentadas (melanocíticas), y puede dar resultados falso negativos en patologías de la hipodermis.

*La biopsia quirúrgica* puede ser **excisional** (en caso de extraerse por completo y con márgenes sanos una lesión neoplásica) o **incisional** (en el caso de las paniculitis u otras lesiones inflamatorias superficiales y profundas, que requieren de tejido sano adyacente para comparar la histología). Requieren mayor técnica quirúrgica, mayor tiempo de reparación y pueden dejar un defecto cicatrizal, pero aseguran un buen material de estudio para el patólogo.

*La biopsia con tijera* se utiliza casi exclusivamente para resear papilomas fibroepiteliales escamosos (acrocordones).

Todo material reseado de la superficie cutánea debe enviarse a estudio histopatológico, e idealmente, antes de aplicar un tratamiento destructivo de una lesión cutánea, debe conocerse su diagnóstico histopatológico (nunca se debe desechar o

eliminar una lesión cutánea reseca por muy “benigno” que parezca su aspecto. Siempre debe ser evaluado por un patólogo).

En el laboratorio de histopatología, las biopsias cutáneas se someten a tratamiento de rutina, sin embargo muchas veces se requiere del uso de técnicas auxiliares.

Algunas veces es necesario aplicar técnicas de inmunohistoquímica para definir la histogénesis de neoplasias cutáneas: algunas neoplasias indiferenciadas requerirán el uso de inmunotinciones para citoqueratina (diagnóstico de carcinomas) o MelanA (diagnóstico de melanoma), o antígeno común leucocitario CD45 (diagnóstico de infiltrado linfocítico) para su definición; otras veces será necesario estudiar la inmunotinción de diversas queratinas para conocer si la lesión tumoral es adenocarcinoma/neuroendocrina/escamosa, o para definir el origen de una metástasis. La inmunohistoquímica es casi una obligación particularmente en el diagnóstico de los linfomas cutáneos, ya que al definir el fenotipo del infiltrado cutáneo linfocítico, permitirá conocer su pronóstico y programar el tratamiento.

Hoy existen anticuerpos disponibles para marcar Mycobacterium tuberculosis, micobacterias atípicas, treponemas, bartonella, virus Herpes, y una gran variedad de agentes patógenos en una biopsia de piel.

Otras veces se requiere de una toma de biopsia en fresco para realizar inmunofluorescencia directa y evaluar depósitos de IgG, IgM y complemento, especialmente en el diagnóstico de enfermedades ampollares y enfermedades del colágeno como Lupus y Dermatomiositis.

En la mayoría de las biopsias cutáneas inflamatorias se utilizan técnicas de histoquímica (como la tinción de PAS para la observación del engrosamiento de la membrana basal en el lupus cutáneo, o la tinción de Azul Alcian para visualizar el depósito de mucopolisacáridos dérmicos en el mixedema, o evidenciar fibras elásticas en la anetodermia – ausencia de fibras elásticas en la dermis- con una tinción de Verhoeff, etc.).

## MACROSCOPIA EN MUESTRAS CUTÁNEAS

La descripción macroscópica la realiza el dermatólogo, quien utiliza la terminología basada en las lesiones elementales clínicas o macroscópicas para transmitir al patólogo lo observado, acompañando en el mejor de los casos, de una fotografía clínica.

LESIONES ELEMENTALES MACROSCÓPICAS: describen la clínica de una dermatosis. Pueden ser únicas o combinadas.

	LESIÓN	DEFINICIÓN	EJEMPLO
1	Mácula	cambio de color localizado menor a 1cm (5 o 10 mm dependiendo de la literatura)	Névo, peca
2	Parche	cambio de color localizado mayor a 1cm	Vitiligo
3	Pápula	lesión elevada bien delimitada menor a 1cm	Líquen plano
4	Placa	lesión elevada aplanada bien delimitada mayor a 1cm	Psoriasis
5	Nódulo	lesión elevada redondeada mayor a 1cm	Neoplasia (carcinoma basocelular), eritema nodoso

6	Úlcera	solución de continuidad que afecta epidermis y parte de la dermis, y cuya curación deja una cicatriz. FISURA: úlcera lineal AFTA: úlcera en una mucosa EROSIÓN: a diferencia de la úlcera, no afecta dermis y cura sin cicatriz.	Úlcera varicosa Neoplasia ulcerada
7	Costra	exudado inflamatorio seco sobre una solución de continuidad cutánea	Impétigo
8	Vesícula	lesión elevada circunscrita, que contiene líquido, menor a 1cm	Dermatitis de contacto. Varicela.
9	Ampolla	lesión elevada, circunscrita, que contiene líquido, mayor a 1cm	Pénfigo vulgar
10	Pústula	vesícula que contiene pus	Acné
11	Roncha	lesión de borde solevantado, pruriginosa, transitoria	Urticaria
12	Escama	lamina de estrato córneo que se desprende de la superficie cutánea	Psoriasis
13	Liquenificación	engrosamiento crónico de la piel por hiperplasia epidérmica, fibrosis dérmica, hiperqueratosis e hipergranulosis, que resultan del rascado prolongado	Dermatitis de contacto crónica
14	Excoriación	solución de continuidad cutánea traumática	Rascado crónico por dermatitis de contacto
15	Telangiectasia	dilatación vascular visible	Rosácea

## HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS

El patólogo describirá los hallazgos histológicos utilizando los patrones de inflamación y las lesiones elementales microscópicas, así como las observaciones histológicas que permiten caracterizar las neoplasias.

LESIONES ELEMENTALES MICROSCÓPICAS: describen la histología de una dermatosis. Pueden ser únicas o combinadas.

	LESIÓN	DEFINICIÓN	EJEMPLO
1	Acantosis	hiperplasia epidérmica	Psoriasis
2	Hiperqueratosis	engrosamiento del estrato córneo con laminillas córneas sin núcleos. Generalmente se acompaña de hipergranulosis.	Eccema crónico.
3	Paraqueratosis	engrosamiento del estrato córneo con laminillas córneas que conservan el núcleo del queratinocito. Se acompaña de hipogranulosis	Psoriasis

4	Hipergranulosis	aumento del estrato granuloso.	Eccema crónico por rascado.
5	Hipogranulosis	disminución del estrato granuloso	Psoriasis
6	Espongiosis	edema intercelular epidérmico	Dermatitis de contacto (Eccema)
7	Acantolisis	pérdida de cohesión entre queratinocitos, con cambio de la forma celular de poligonal a redondeada por pérdida de uniones desmosomales.	Pénfigo vulgar. Herpes.
8	Daño vacuolar	vacuolización, separación y desorganización de la capa basal epidérmica.	Lupus cutáneo. Eritema multiforme.
9	Disqueratosis	queratinización precoz de una célula aislada	Verruga vulgar. Eritema multiforme
10	Papilomatosis	crecimiento epidérmico por sobre el nivel de la superficie epidérmica acompañado de elongación y proyección externa de papilas dérmicas	Verruga vulgar.

### DERMATOPATOLOGÍA NO NEOPLÁSICA

1. ECCEMA (DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA)
2. PSORIASIS
3. ERITEMA MULTIFORME
4. LUPUS CUTÁNEO
5. ACNÉ VULGAR
6. PÉNFIGO VULGAR
7. ERITEMA NODOSO
8. VERRUGA VULGAR

### 1. ECCEMA (DERMATITIS DE CONTACTO)

Luego de 7 días de contactar por segunda vez un agente alergizante (planta, níquel, detergente, etc.) a través de una reacción de hipersensibilidad retardada, la piel presenta prurito, enrojecimiento (eritema) y pequeñas vesículas que se rompen y dejan salir un líquido seroso. Histológicamente la epidermis muestra espongiosis e incluso formación de vesículas intraepidérmicas, numerosas células de Langerhans, eosinófilos, macrófagos y linfocitos sensibilizados, cuyas citoquinas colaboran al incremento de la permeabilidad, migración de mayor número de células, extravasación de líquido hacia la epidermis y estrato córneo con formación de vesículas y costras. Con el tiempo y el rascado crónico, la piel se engruesa por acantosis, fibrosis dérmica e hiperqueratosis, quedando un aspecto que se conoce como líquen simple crónico. Esta condición cede con la aplicación tópica de corticoides.

### 2. PSORIASIS VULGAR

Enfermedad crónica, familiar que afecta al 1-2% de la población mundial. Afecta al adulto joven, pero puede aparecer a cualquier edad de la vida. Se caracteriza por placas eritematosas descamativas, que afectan cuero cabelludo, codos, rodillas, pliegue interglúteo, tronco y superficies extensoras en general, y en el 50% de los casos las uñas. Ocasionalmente puede afectar toda la superficie cutánea (eritrodermia).

En su patogenia intervienen factores genéticos (haplotipo HLA-Cw6 tiene mayor susceptibilidad), ambientales (traumatismos, fármacos, fotosensibilidad), inmunológicos (linfocitos T), proliferación celular acelerada (falta de inhibición por contacto, expresión alterada de receptores de superficie de los queratinocitos) y alteraciones microcirculatorias (fenestraciones alteradas en las células endoteliales y dilatación de capilares que facilitarían el paso de PMN hacia la epidermis). Entonces los queratinocitos de una persona con psoriasis tienen una predisposición genética a proliferar exageradamente, frente a lo cual estímulos ambientales podrían desencadenar la liberación de citoquinas y factores de crecimiento por los queratinocitos y así generar una respuesta inmune e inflamatoria que finalmente lleva al desarrollo de la lesión psoriática.

En 7% de los casos de psoriasis se desarrolla una artritis seronegativa (asociada al haplotipo HLA-B27)

Histológicamente se observa paraqueratosis (la proliferación es tan acelerada que no alcanzan a desprenderse del núcleo los queratinocitos superficiales, y tampoco se forma una adecuada capa granular, con hipogranulosis). Junto a la acantosis regular, se observan capilares prominentes y dilatados en la dermis papilar y neutrófilos en la capa córnea.

### 3. ERITEMA MULTIFORME

Es una dermatitis aguda autolimitada que se asocia al uso de fármacos (sulfonamidas, lamotrigina...) y a infección por virus herpes simple y mycoplasma. Las lesiones son máculas en forma de tiro al blanco (targetoides) con un centro rojo oscuro y una vesícula central pero en casos graves puede observarse vesiculación y necrosis de toda la epidermis incluyendo las mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson – Necrolisis epidérmica tóxica o NET) lo cual representa una condición de riesgo de muerte para el paciente.

Histológicamente se observa infiltrado linfocitario citotóxico en la unión dermoepidérmica, que causa vacuolización de la capa basal con eventual formación de vesículas dermoepidérmicas, y necrosis de queratinocitos aislados en todo el espesor epidérmico, sin alterar la queratinización, por lo que la capa córnea es normal.

#### 4. LUPUS CUTÁNEO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune cuyas manifestaciones clínicas incluyen dermatitis lúpica, paniculitis lúpica, nefritis y carditis lúpica, serositis lúpica, encefalitis y artritis entre otras. Existen formas crónicas y subagudas de dermatitis lúpica. Afectan piel fotoexpuesta, generalmente la cara, cuero cabelludo y orejas. La forma crónica se caracteriza por una dermatitis eritematosa en pápulas y placas descamativas que dejan cicatriz y atrofia cutánea. La forma subaguda presenta el característico rash en “alas de mariposa” en la región malar que desaparece sin cicatriz en corto tiempo y se acompaña de anticuerpos antinucleares circulantes en más del 90% de los pacientes.

La patogenia involucra una reacción autoinmune mediada por células iniciada por factores exógenos (luz) o endógenos (desconocidos) que al destruir queratinocitos, libera sus antígenos celulares (entre ellos DNA) que circulan y se depositan en la membrana basal como complejos AC/AG engrosándola, y aumentando el daño a la unión dermoepidérmica, con lo cual se ven queratinocitos necróticos, vacuolización del estrato basal e infiltrado linfocitario. La epidermis se vuelve atrófica, con marcada hiperqueratosis.

El diagnóstico de certeza se realiza con inmunofluorescencia directa que muestra una disposición lineal (banda) de acúmulos de IgG y complemento en la unión dermoepidérmica (Test de Banda positivo).

#### 5. ACNÉ VULGAR

Es una patología del folículo pilosebáceo debida al exceso de queratinización folicular en el infundíbulo a lo cual se agrega exceso de secreción sebácea, generando una dilatación (comedón) y luego proliferación de bacterias (*Propionibacterium acnes*). Los factores quimiotácticos bacterianos atraen PMN que, al liberar sus enzimas hidrolíticas, destruyen el epitelio folicular, generando inflamación neutrofílica y reacción a cuerpo extraño en la dermis (tanto el pelo como la queratina y el sebo son cuerpos extraños). Esta reacción inflamatoria repara con cicatriz. Así, las lesiones cutáneas van desde un comedón (acné inicial) hasta la cicatriz (acné cicatrizal) pasando por el acné inflamatorio, que siempre debe recibir tratamiento para evitar la secuela cicatrizal cosmética.

#### 6. PÉNFIGO VULGAR

Enfermedad ampollar autoinmune de piel y mucosas que se manifiesta con ampollas grandes y flácidas que rápidamente se rompen dejando erosiones y costras hemorrágicas. Compromete flexuras, cuero cabelludo, zona periumbilical y mucosas. Si no es tratado el pénfigo vulgar puede causar la muerte por deshidratación, shock e infección. Afecta principalmente a pacientes añosos.

El pénfigo puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como miastenia gravis y lupus.

Histológicamente la ampolla es intraepidérmica, suprabasal (se describen los queratinocitos basales conservados como “hilera de lápidas”) y debida a acantolisis, por separación de las uniones entre los queratinocitos mediada por IgG contra la desmogleína, proteína cementante que los mantiene unidos. Flotan en el interior de la vesícula numerosos queratinocitos acantolíticos de forma redondeada, junto con algunas células inflamatorias.

La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra un patrón en encaje, marcando los depósitos intercelulares epidérmicos de IgG. El diagnóstico de certeza debe incluir IFD ya que existen otras enfermedades ampollares que involucran otros anticuerpos contra

otros antígenos, cuyo diagnóstico diferencial solamente puede realizarse por este medio.

#### 7. ERITEMA NODOSO

Es un tipo de paniculitis que afecta los septos interlobulares. Es una enfermedad autolimitada, que afecta la superficie extensora de las piernas, con nódulos eritematosos dolorosos no supurativos. Es más común en mujeres entre 30 y 40 años. Se asocia a una variedad de enfermedades como infecciones (tuberculosis, infección por Yersinia, infecciones micóticas profundas, infecciones virales respiratorias), fármacos (sulfas, ACO) y enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Se inicia con infiltrado de PMN y luego cura con fibrosis de los septos, infiltrados linfohistiocitarios y células gigantes multinucleadas.

Las lesiones se resuelven sin cicatriz en 1-1,5 meses.

#### 8. VERRUGA VULGAR

Representa la infección por virus papiloma humano (generalmente VPH-2) que habitualmente afecta las manos, rodillas y pies, generando lesiones duras, de superficie rugosa, a veces dolorosas, y generalmente múltiples.

Histológicamente muestra hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis compacta, paraqueratosis, papilomatosis, y vacuolización citoplasmática con plegamiento y condensación del núcleo de queratinocitos del estrato espinoso (coilocitos), disqueratosis. En la dermis papilar hay vasos capilares dilatados prominentes.

Hoy es posible utilizar inmunohistoquímica o hibridación in situ para detectar el tipo de VPH.

### DERMATOPATOLOGÍA NEOPLÁSICA

#### NEOPLASIAS MELANOCÍTICAS

- NEVO MELANOCÍTICO
- MELANOMA

#### NEOPLASIAS QUERATINOCÍTICAS EPIDÉRMICAS

- QUERATOSIS ACTÍNICA – CARCINOMA IN SITU – CARCINOMA ESCAMOSO INVASOR
- QUERATOACANTOMA

#### NEOPLASIAS ANEXIALES

##### DE ORIGEN FOLICULAR

- CARCINOMA BASOCELULAR

#### NEOPLASIAS LINFOIDES

- MICOSIS FUNGOIDE

#### ○ **NEVOS MELANOCÍTICOS**

Los nevos melanocíticos son neoplasias benignas de melanocitos (un nevus/varios nevi). Aunque la gran mayoría se presenta en la piel, la ubicación de melanocitos en el ojo, las meninges, y algunas mucosas hace posible la observación de estas neoplasias en otros tejidos, aunque infrecuentemente.

En realidad todos son congénitos (hamartomas melanocíticos) pero se manifiestan al nacer (verdaderos “congénitos”) o bien durante la vida (“adquiridos”).

Los nevos melanocíticos comienzan a aparecer en los primeros años de vida y crecen hasta los 20 años aproximadamente, luego de lo cual se mantienen estables en tamaño, para finalmente ir disminuyendo en número.

Los nevos son más frecuentes que los melanomas, sin embargo dada su frecuencia pueden asociarse a éste, lo que ocurre en un 25% de los casos. Solamente en contadas excepciones un nevo melanocítico puede dar origen a un melanoma (nevo congénito), el resto de las veces, el melanoma aparece en asociación con un nevo preexistente y no se origina de él.

La presencia de grandes cantidades de nevos de aspecto atípico, en personas con piel clara, pecosas, pelirrojas, es un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma (es el Síndrome del Nevo Displásico descrito en 1978 por Clark. En este síndrome existen mutaciones en genes NRAS y BRAF y mutaciones hereditarias de la línea germinal que afectan al gen CDKN2A que codifica proteínas incluyendo la proteína P16, que no está mutada en nevos y se pierde por mutaciones en los melanomas).

Los nevos melanocíticos se originan en la ubicación normal del melanocito en la piel: la unión dermoepidérmica. Los melanocitos en los nevos se disponen en NIDOS.

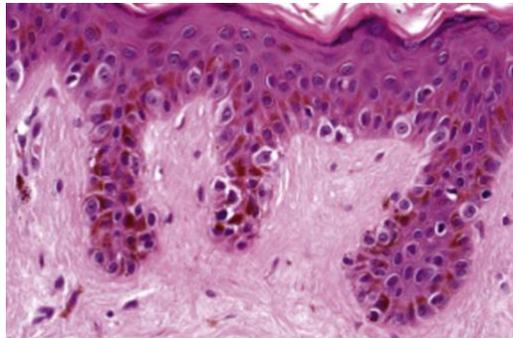
Se define un NIDO como >3 melanocitos juntos.

Allí crecen formando una masa que se mantiene en la unión, sin comprometer el resto de la epidermis y constituyen los NEVOS DE LA UNIÓN O JUNTURA.

Progresivamente los melanocitos névicos crecen hacia la dermis y constituyen neoplasias con componentes tanto de la unión como de la dermis, denominándose NEVOS COMPUESTOS.

Cuando la proliferación melanocítica névica es solamente dérmica y ha dejado de proliferar el componente de unión, se denomina NEVO INTRADÉRMICO.

Esta clasificación de los nevos en DE LA UNIÓN, COMPUESTOS, INTRADÉRMICOS es un tipo de clasificación “evolutiva”. En la piel normal los melanocitos están espaciados en la unión dermoepidérmica y no forman nidos. Cuando aumentan en cantidad, sin formar nidos, y se ven clínicamente como máculas cafés, se aplica el término LÉNTIGO SIMPLE.



LÉNTIGO SIMPLE

Los melanocitos normales son dendríticos, contienen melanosomas pequeños y bien formados, y su citoplasma es claro con la tinción de H&E. Los melanocitos névicos a medida que van alcanzando estratos más profundos de la dermis van perdiendo dendritas, pierden capacidad de producir melanina y disminuyen de tamaño. Este proceso se denomina MADURACIÓN, y es característico de los nevos melanocíticos, no observándose en el melanoma.

Los melanocitos en el nevo se disponen en NIDOS o grupos bien definidos, de tamaño, forma y localización similar.

Nunca se observan melanocitos por arriba de la capa basal epidérmica en un nevo. Clínicamente son máculas, parches, pápulas, placas, nódulos, tumores, y pueden ser de diversos colores según su contenido y ubicación de la melanina, vascularización y momento de su evolución.

Los nevos melanocíticos son simétricos, de no más de dos colores, cafés o grisáceos, o negruzcos, o algunos rojizos. Siempre están uniformemente pigmentados, y sus bordes son netos. Generalmente (a excepción de los nevos congénitos gigantes) no miden más de 6 mm de eje mayor.

Existe gran variedad de nevos melanocíticos con características histológicas propias, de los cuales es necesario nombrar algunos que suelen confundirse clínica e histológicamente con el melanoma. Se citan algunos:

Nevo de Clark o con Atipia Estructural o Nevo Displásico

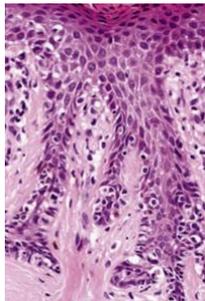
Es uno de los más comunes. Generalmente presenta alguno de los criterios ABCD alterados, y no todos, por lo que se confunde con melanoma.

Es decir que puede ser asimétrico, o de color variado, o ser más grande que un nevo común...

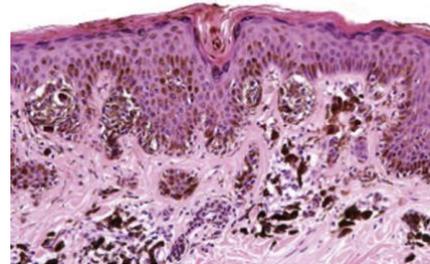
Tiene un componente de unión consistente en melanocitos irregularmente distribuidos que forman nidos de tamaño y forma irregular. Clark decía que esta lesión era un precursor de melanoma. Hoy está claro que no es así, pero que, por su prevalencia, puede asociarse a un melanoma.



Mácula café de varios tonos  
Borde irregular  
Asimétrica



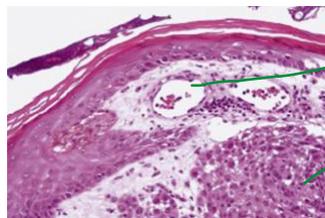
Melanocitos basales uno al lado del otro, con atipia nuclear



Nidos de forma y tamaño variable. Incontinencia de melanina que se acumula en la dermis.

Nevo de Spitz

Es un nevo de células grandes epitelioides y fusadas, con núcleo grande con nucléolo, que se da en niños, en la cara. Puede confundirse histológicamente con melanoma. Generalmente es rojizo por la gran cantidad de vasos que tiene.



Capilares prominentes congestivos  
Melanocitos grandes con citoplasma abundante, de aspecto epitelial.

### Nevo azul

Nevo intradérmico de tipo congénito, muy pigmentado y profundo, por lo que toma un color azul. Está compuesto de melanocitos dendríticos muy pigmentados.

### Halo nevo

Es una reacción inflamatoria que intenta eliminar una lesión melanocítica. Cuando un nevo es atacado por linfocitos e histiocitos que destruyen los melanocitos y la melanina resultante, se habla de fenómeno de halo, puesto que clínicamente el nevo adquiere un halo claro, no pigmentado, correspondiente a la reacción inflamatoria.

## ○ **MELANOMA**

Es la neoplasia maligna de los melanocitos. Es el 3-5 % de las neoplasias primarias malignas de la piel. Pero causa más del 50% de las muertes por cáncer de origen cutáneo primario.

Es más frecuente en mayores de 50 años, pero puede ocurrir a cualquier edad y afecta a ambos sexos casi por igual.

Los factores de riesgo clínicos son:

- Antecedentes familiares de melanoma
- Nevos melanocíticos múltiples (más de 100) y nevos atípicos múltiples (más de 5)
- Antecedentes de melanoma
- Antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma
- Inmunosupresión
- Fototipo cutáneo I (no se broncea), pecas, ojos azules y pelo colorín

Se manifiesta como lesiones cutáneas maculares, papulares, tumorales o nodulares que combinan alteraciones en la simetría, tamaño, coloración, bordes y aspecto de la superficie que permiten su diagnóstico con relativa facilidad, es el sistema ABCD de las lesiones pigmentadas.

Los melanomas son:

**A**simétricos

De **B**ordes irregulares y mal definidos

De **C**oloración no uniforme, que generalmente involucra más de 3 colores, el rojo y el negro casi invariablemente.

De un **D**íámetro mayor a 6 mm.

Algunos incluyen la **E** de evolución: el melanoma se puede manifestar como lesión pigmentada que durante un tiempo fue estable y en algún momento cambia de color, de velocidad de crecimiento, de tamaño, sangra, etc.

La gran mayoría de los melanomas aparecen de novo, y la mayoría lo hace en forma aislada, ocurriendo un 25% de los casos de melanoma en asociación con un nevo preexistente.

Aunque se continúa utilizando la clasificación clinicopatológica de los melanomas en

- Lentigo maligno
- De extensión superficial
- Acrolentiginoso

- Nodular,

hoy en día se ha visto que lo que permite clasificarlos mejor y más sistemáticamente es la presencia de mutaciones que aún se encuentran en estudio. De hecho, se ha visto que los melanomas que se presentan en piel con daño solar crónico, o en piel sin daño solar, o en mucosas, o en sitios acrales, tienen mutaciones diferentes, y por ende una firma genética distinta que permite agruparlos. Pero dado que se requiere de más estudios y que los métodos diagnósticos no están al alcance de todos actualmente, se continúa utilizando la división clásica.

#### ❖ MELANOMA LENTIGO MALIGNO:

Se desarrolla en la cara y sitios fotoexpuestos de personas añosas.

Tiene variedad de colores, es plano, crece lentamente y si es completamente reseca tiene muy buen pronóstico.

Se acompaña de elastosis solar (daño solar del colágeno dérmico que lo hace ver homogéneo y basófilo). Está compuesto de melanocitos contiguos en el estrato basal, con compromiso ulterior de toda la epidermis y finalmente invasión dérmica tardía.

#### ❖ MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL:

Es el más común de todos, puede desarrollarse a cualquier edad y en cualquier parte del cuerpo. Puede ulcerarse. Su crecimiento en la epidermis es corto y tiende a invadir precozmente la dermis. Se caracteriza por nidos y células aisladas en todo el espesor epidérmico.

#### ❖ MELANOMA NODULAR:

Es un melanoma que carece de crecimiento intraepidérmico. Generalmente son nódulos que se ulceran. Se confunden clínicamente con lesiones no melanocíticas (muchos no tienen pigmento) como metástasis cutáneas.

#### ❖ MELANOMA ACROLENTIGINOSO:

Afecta palmas, plantas, y piel subungueal. Frecuente en negros y asiáticos. Sus melanocitos son dendríticos, forma pocos nidos.

Además de la clasificación clinicopatológica, existen más de cuarenta variantes histológicas de melanoma que hacen difícil su diagnóstico, y entre las que se incluyen el neurotrópico, el nevoide, el ampolloso, el rabdoide, el de células en anillo de sello, etc.

Hoy en día se han descrito muchas mutaciones asociadas al melanoma. De hecho, un 10-15% de los pacientes con melanoma tienen riesgo heredado como rasgo autosómico dominante de penetrancia variable.

Pero el resto, son melanomas esporádicos que ocurren en relación con la exposición a la radiación UV.

Estas mutaciones afectan los genes CDKN2A que controlan el ciclo celular, en genes RAS y BRAF, que actúan en vías de señalización pro-crecimiento, y también en gen TERT que activa las telomerasas.

Esto ha llevado no solo a una nueva clasificación de los melanomas (WHO 2018) sino también a detectar blancos terapéuticos dirigidos, en algunos casos con resultados esperanzadores.

La evolución del melanoma comprende un crecimiento llamado radial en el cual la lesión crece lentamente en la epidermis y superficialmente en la dermis, un crecimiento vertical en el cual las células infiltran en profundidad y la diseminación metastásica que puede ser hematogena y/o linfática.

Habitualmente la invasión dérmica genera una reacción de inmunidad celular que puede hacer desaparecer melanocitos atípicos y su pigmento, con lo que aparecerá un área blanquecina con cicatrización y atrofia en la lesión inicial. Este fenómeno se conoce como REGRESIÓN, y constituye un factor de mal pronóstico.

En el informe del melanoma deben consignarse los factores pronóstico histológicos:

- Ulceración: presente = mal pronóstico
- Regresión : presente = mal pronóstico
- Figuras mitóticas: presente = mal pronóstico
- Bordes de sección
- Espesor de la invasión según Breslow (se mide en milímetros): mayor o menor a 1 mm (inicialmente descrito como 0.76 mm. Hoy la WHO ha puesto 0.8 como límite). Se debe medir desde la capa granulosa hasta el melanocito más profundo, y se expresa en mm.
- Angioinvasión: presente = mal pronóstico
- Invasión perineural
- Infiltrado linfocitario asociado al tumor: ausente = mal pronóstico
- Presencia de lesiones satélites (a menos de 0.3 mm del tumor primario)
- Los niveles de Clark (sitio de máxima invasión): antiguamente muy usados, tienen menos correlación con el pronóstico que el espesor de Breslow. HOY NO ES REQUISITO INFORMARLOS.

La etapificación del melanoma utiliza el sistema TNM en el cual el T representa el espesor en milímetros, considera ulceración y presencia de mitosis.

#### ○ **QUERATOSIS ACTÍNICA – CARCINOMA IN SITU – CARCINOMA ESCAMOSO INVASOR**

La queratosis actínica es una lesión epidérmica de la piel fotodañada, en la cual existe atipia queratinocítica del tercio inferior de la epidermis, con pérdida de la polaridad, figuras mitóticas suprabasales, y alteración de la maduración con paraqueratosis. Se considera una lesión precursora de carcinoma escamoso invasor, aunque en general es estable y en raros casos progresa hacia éste. Generalmente mide menos de 1 cm y es una pápula o mácula eritematoescamosa de superficie áspera. A veces la queratinización es tan intensa que forma un cuerno cutáneo. La dermis tiene elastosis solar y telangiectasias.

Otras causas de queratosis atípica son el arsénico, las radiaciones ionizantes, hidrocarburos y los VPH oncogénicos.

Cuando la atipia nuclear y el desorden arquitectural alcanzan todo el espesor del epitelio, sin sobrepasar la membrana basal, y no existe maduración adecuada, se habla de carcinoma in situ o Enfermedad de Bowen. Esta ocurre en piel fotoexpuesta, pero también en mucosas. Cuando la causa es el arsénico afecta áreas no fotoexpuestas como palmas y plantas. En un 8% de los casos hay progresión hacia carcinoma escamoso invasor. Macroscópicamente son lesiones de más de 1 cm, en placa, descamativas y eritematosas.

El carcinoma escamoso invasor es el segundo carcinoma cutáneo después del carcinoma basocelular. Se presenta clínicamente como un nódulo o bien una úlcera de bordes indurados.

Afecta piel fotoexpuesta, pero puede también ocurrir en relación con úlceras crónicas, quemaduras, cicatrices y fístulas.

Tiene los mismos factores causales que la QA y la E. Bowen. En personas con inmunosupresión (por ejemplo, trasplantados) puede darse en forma múltiple.

La diferenciación se expresa como queratinización concéntrica (“perlas córneas”), disqueratosis y puentes intercelulares. Los tumores menos diferenciados tienen peor pronóstico. Asimismo, a mayor espesor del tumor infiltrativo, peor es el pronóstico.

Los casos con invasión profunda y compromiso perineural tienden a recidivar.

El riesgo de metástasis varía según la localización, siendo de 1-5% pero en lesiones mucosas y en tumores originados en úlceras crónicas puede alcanzar 30-80%. El carcinoma escamoso da metástasis a ganglios linfáticos regionales y por vía hemática a pulmón.

El **QUERATOACANTOMA** es una neoplasia escamosa crateriforme de muy buen pronóstico, de crecimiento rápido (generalmente 1 a 3 meses) y autoinvolutivo.

Hoy la última clasificación de tumores cutáneos de la WHO lo considera una variante de buen pronóstico del carcinoma escamoso.

### ○ **CARCINOMA BASOCELULAR**

Más frecuente de todas las neoplasias malignas de la piel, constituye aproximadamente el 70% de ellas. Se encuentra en zonas expuestas al sol.

El 80% de los casos se localiza en cabeza y cuello y 15% en hombros, espalda y tórax.

Más frecuente en hombres y adultos mayores.

En niños se asocia a síndromes como xeroderma pigmentoso.

Factores causales son: luz ultravioleta tipo B, radiaciones, irritación crónica (dermatitis por estasis en extremidades), trasplantados (inmunodepresión primaria y secundaria).

Puede presentarse como pápula, nódulo o úlcera; a veces, es quístico, pigmentado o como placa.

Tiende a la recidiva local (5% a los 5 años) y no da metástasis. Hay un riesgo de 0,05% de metástasis a ganglios regionales, pulmón, hígado y hueso.

Macroscópicamente puede manifestarse como una placa, una úlcera, una placa ulcerada, un nódulo generalmente con telangiectasias, o bien como una ligera depresión sin cambio de color (forma superficial de carcinoma basocelular).

El carcinoma basocelular se origina del epitelio germinativo folicular y en su crecimiento remeda al germen folicular inmaduro, con disposición en empalizada de las células periféricas. Las células se parecen a las células basales del epitelio y tienen escaso citoplasma. No son muy atípicas, pero ocasionalmente muestran figuras mitóticas y apoptóticas. El estroma es laxo, puede tener amiloide.

Algunos carcinomas son pigmentados e incluyen melanina en el citoplasma de células neoplásicas.

Las células crecen en grandes o pequeños nódulos, cordones, y pueden crecer en forma expansiva o infiltrativa. Esta última es la responsable de la alta tasa de recidivas del tumor, que trae como consecuencia deformidades estéticas y mala calidad de vida para el paciente. Una de las formas más agresivas y recidivantes de carcinoma basocelular es el infiltrativo esclerosante, en el que el estroma es denso y fibroso, y los cordones celulares son delgados y de extremos aguzados, difíciles de distinguir en muchos casos, pasando desapercibidos en una biopsia intraoperatoria. Este tipo de carcinoma basocelular se llama morfeiforme por su similitud con el estroma fibroso y denso de la morfea.

### ○ **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO**

La piel es sitio común de metástasis de neoplasias de otros órganos, incluyendo linfomas nodales y leucemias. La piel contiene en su histología normal una población de linfocitos predominantemente de tipo T, los que pueden originar un linfoma primario cutáneo (LCCT).

El linfoma cutáneo primario es aquel linfoma no Hodgkin que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad, tras estudio de extensión con los procedimientos habituales de diagnóstico.

El tipo más frecuente es la **MICOSIS FUNGOIDE**, un tipo de linfoma T de linfocitos helper CD4+, que afecta predominantemente adultos y personas de edad, y tiene un curso indolente muy prolongado incluso durante décadas, con un pronóstico bueno. Puede también darse en niños y adolescentes.

Constituye el 50% de los linfomas cutáneos primarios

Inicialmente las lesiones son casi imperceptibles, no pruriginosas, y consisten en **parches** parduscos, violáceos, de superficie ligeramente arrugada como papel de cigarrillo. Afectan el tronco, las nalgas, el abdomen y áreas cubiertas. En niños los parches son hipopigmentados y los linfocitos T son de tipo citotóxico CD8+/CD4-.

Con el tiempo aparecen **placas**, y posteriormente **tumores** que se ulceran y muy tardíamente hay compromiso ganglionar y visceral. Son los estadios de la enfermedad: MF EN PARCHES, MF EN PLACAS, MF TUMORAL.

Habitualmente el diagnóstico se hace antes del compromiso sistémico y el paciente tiene muy buena respuesta al tratamiento con luz UV y corticoides.

Histológicamente el linfoma cutáneo T es epidermotrópico, ingresando los linfocitos en la epidermis sin causar edema. Los linfocitos atípicos tienen un núcleo lobulado, hiperromático y algo más grande que los Linfocitos T normales. Se ubican inicialmente en la capa basal, se rodean de un halo claro perinuclear, y luego alcanzan el estrato espinoso donde se agrupan formando nidos (“nidos de Darier” mal llamados microabscesos de Pautrier porque, no son abscesos ya que no hay PMN, y los descubrió Darier).

En etapas iniciales la MF es muy fácil de confundir con dermatitis, ya que los infiltrados inflamatorios también pueden ser epidermotrópicos, pero en general se acompañan de más cambios epidérmicos. Es así que muchas veces los pacientes pasan años, incluso décadas sin un adecuado diagnóstico.

Existe un tipo de MF con compromiso difuso de toda la piel (eritrodermia) y presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, conocido como **SINDROME DE SEZARY**, por el dermatólogo francés Albert Sézary quien lo describió. Se caracteriza por

- ERITRODERMIA
- PRURITO INTENSO
- LINFADENOPATÍA GENERALIZADA, HEPATOESPLENOMEGALIA
- LINFOCITOS T NEOPLÁSICOS EN PIEL, GANGLIOS Y SANGRE PERIFÉRICA (CÉLULAS DE SÉZARY) DE NÚCLEO CEREBRIFORME ATÍPICO, MONOCLONALES

Existe una gran variedad de linfomas cutáneos primarios diferentes de la MF, incluyendo linfomas de tipo B, sin embargo su frecuencia es mucho menor.

Es fundamental el uso de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los infiltrados linfomatosos en piel ya que nos permite definir el inmunofenotipo de los linfocitos y así alcanzar un diagnóstico de certeza que permita al paciente un tratamiento oportuno.

Los linfomas cutáneos primarios constituyen un “trending topic” en patología, ya que su conocimiento e inclusión en las clasificaciones de linfomas de la WHO es reciente.

Es importante conocer el linfoma cutáneo dado que no tiene el mismo comportamiento agresivo que su contrapartida nodal, y requiere de otro tratamiento, con menos efectos secundarios y más fácilmente aplicable que aquellos utilizados en el linfoma ganglionar.

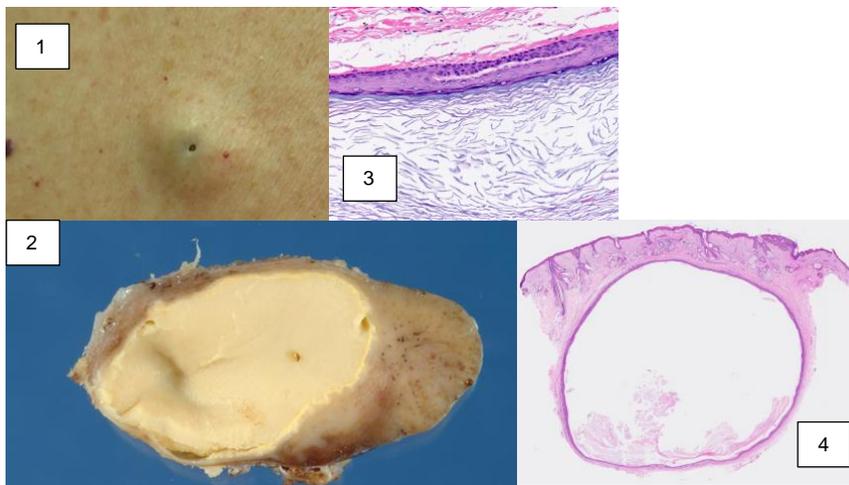
## DIAGNÓSTICOS COMUNES DE ENTIDADES DERMATOLÓGICAS CONCEPTUALMENTE ERRONEAS:

### QUISTE SEBÁCEO:

Clínicamente muchas biopsias de piel son enviadas con el diagnóstico de quiste sebáceo. Son quistes generalmente superficiales en dermis, se inflaman por traumatismos o crecimiento excesivo, se rompen y su contenido, que incluye queratina resulta tóxico para los tejidos circundantes y genera reacción granulomatosa a cuerpo extraño.

Al corte tienen mal olor, contenido blanco grumoso o pastoso, y la pared es lisa por dentro.

Histológicamente el revestimiento es epitelio escamoso queratinizante con estrato granuloso, igual al del infundíbulo folicular por lo que el quiste no es sebáceo sino folicular infundibular.



1. Nódulo subepidérmico con opérculo (orificio de salida que corresponde al infundíbulo folicular dilatado). 2. Contenido pastoso blanco amarillento (queratina). 3. Revestimiento del quiste, escamoso con capa granulosa, y contenido de laminillas de queratina. 4. Quiste en dermis con contenido de queratina.

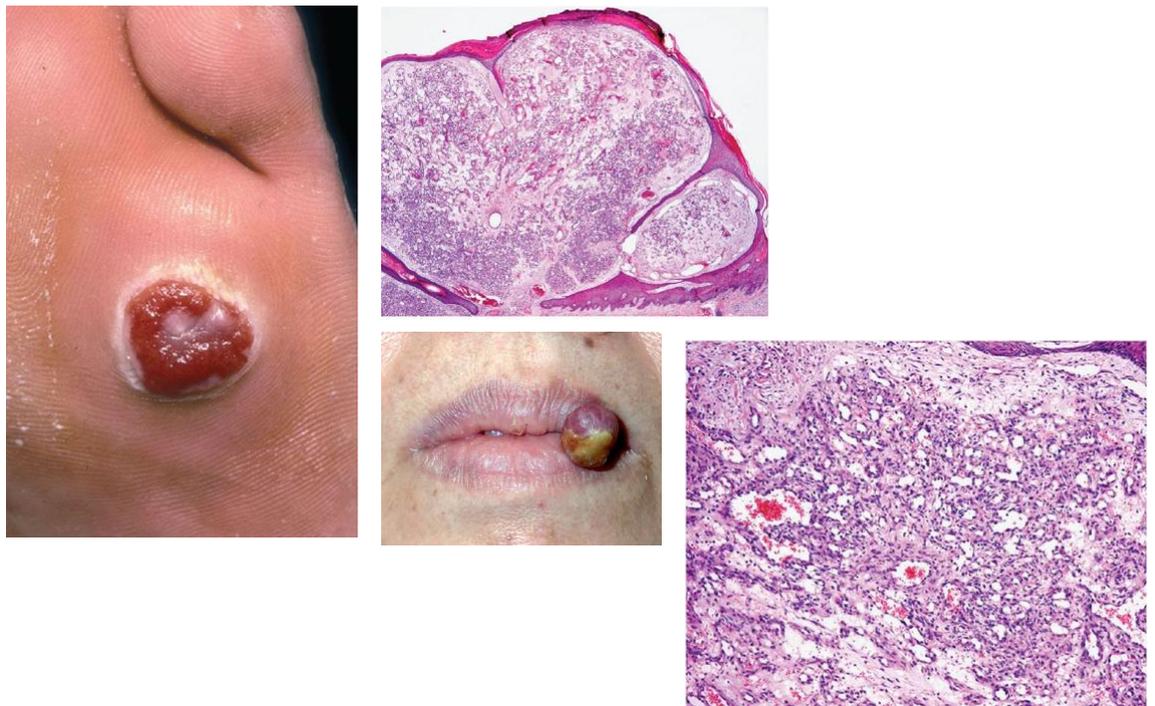
## GRANULOMA PIOGENO (DIAGNÓSTICO CLÍNICO):

Generalmente se conoce como GRANULOMA TELANGIECTÁSICO.

Es una proliferación capilar de rápido crecimiento que se ulcera y sangra, sobre las superficies cutánea o mucosa.

Considerado hoy como una neoplasia endotelial benigna, antes se consideraba un crecimiento reactivo de tejido de granulación exuberante e inflamado (“piógeno”) y de ahí el nombre incorrecto de granuloma: se suele confundir el tejido de granulación (capilares neoformados en un estroma conectivo edematoso e inflamatorio que darán lugar a una cicatriz en el futuro) con un granuloma (un grupo de 2 o más histiocitos o macrófagos activados, generalmente en respuesta a un agente infeccioso, cuerpo extraño o reacción autoinmune) por el sonido de las palabras similares.

Su nombre correcto es HEMANGIOMA CAPILAR.



Es importante conocer esta entidad ya que puede confundirse clínicamente con melanomas y carcinomas ulcerados. No es infrecuente que estos últimos sean resecaos como “granulomas piógenos” y en la histología no se vean vasos sino neoplasias melanocíticas o epiteliales malignas.

## REFERENCIAS

- Ackerman, Kerl, Sanchez: A clinical atlas of 101 common skin diseases. 2000. Ardor Scribendi.
- Ackerman: Histological diagnosis of inflammatory skin diseases. Third edition, 2005. Ardor Scribendi.
- Kumar, Abbas, Aster: Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. Novena edición, 2015. Elsevier Saunders.
- Patterson: Weedon's Skin Pathology. Fourth edition. 2016. Churchill Livingstone.
- Rosai: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth Edition, 2011. Elsevier.
- Rubin's Pathology. Clinicopathologic foundations of medicine. Sixth edition. 2012. Wolters Kluwer-Lippincot Williams & Wilkins.