Sección realizada por residentes de Dermatología, Dermatopatología, pasantes y diplomados en Micología.

Bahrani E, Perkins I, North J. Diagnosing calciphylaxis: A review with emphasis on histopathology (Diagnosticando calcifilaxis: una revisión con insistencia en la histopatología). Am J Dermatopathol 2020; 42 (7): 471-480. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001526

Introducción: la calcifilaxis es una vasculopatía cutánea potencialmente mortal causada por la calcificación de arteriolas y capilares, fibrosis de la íntima y oclusión trombótica que conduce a isquemia y dolor severo. Las tasas de mortalidad varían entre 40 y 80% con escasa supervivencia a un año. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, como resultado de la alteración en el metabolismo del calcio y del fósforo, pero puede ocurrir fuera de ese entorno. La calcificación cutánea o calcinosis cutis se divide en cuatro tipos: metastásica, distrófica, idiopática y yatrogénica. La calcifilaxis se clasifica con mayor frecuencia como una forma de metástasis o calcificación cutánea mixta. Aunque la calcificación metastásica ocurre en tejidos normales en el contexto de alteraciones de regulación metabólica (por ejemplo, enfermedad renal crónica avanzada, síndrome de leche-álcali, hiperparatiroidismo, sarcoidosis o hipervitaminosis D), se produce una calcificación distrófica secundaria a una lesión o enfermedad tisular local (por ejemplo, autoinmunitaria en enfermedad del tejido conectivo, calcificación distrófica focal en paniculitis lobulillar, tumores o quistes cutáneos, infecciones y trastornos genéticos). La calcificación mixta se refiere a situaciones que ocasionan calcificación metastásica y distrófica. En la fisiopatología de la calcifilaxis hay alteración en la diferenciación del músculo

liso y depósito pasivo de calcio en las paredes vasculares. Los principales mediadores de calcifilaxis son factores de crecimiento y marcadores inflamatorios críticos para la vascularización normal y el metabolismo óseo, que incluyen al factor nuclear kappa-B, factor de unión a núcleos alfa-1, estrógeno, leptina, endotelina-1, proteínas morfogénicas óseas, proteína de matriz Gla y fetuin A. Debido al papel clave de la biopsia de piel en el algoritmo de diagnóstico de calcifilaxis, se realiza esta revisión para facilitar un diagnóstico temprano.

Factores de riesgo: incluyen la enfermedad renal crónica terminal, sexo femenino, obesidad, diabetes mellitus, anormalidades en la albúmina y electrolitos, hiperparatiroidismo, supresión de la hormona paratiroidea, deficiencia de vitamina K, enfermedad hepatobiliar, trombofilia, trastornos autoinmunitarios, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), metástasis, polimorfismos genéticos, traumatismo, hipotensión, rápida pérdida de peso, exposición a la radiación ultravioleta, medicamentos y complementos.

Manifestaciones clínicas: en estadios tempranos de la calcifilaxis, se observa eritema, induración, livedo racemosa y dolor severo. A medida que progresan la isquemia y la necrosis, aparecen pápulas y placas purpúricas, púrpura retiforme, ampollas, ulceración, escaras con eritema perilesional e induración. El diagnóstico diferencial incluye a la enfermedad vascular periférica, émbolos de colesterol, vasculopatía por oxalatos, púrpura fulminante, vasculitis y necrosis por warfarina.

Diagnóstico: el diagnóstico temprano dependerá de la habilidad del clínico para reconocer la calcifilaxis en un paciente con factores de riesgo. Los estudios radiográficos pueden ser de utilidad, mostrarán calcificación de pequeños vasos. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo pueden no estar alteradas. Los hallazgos histopatológicos de calcifilaxis estarán en relación con la evolución de la enfermedad. En estadios iniciales puede haber trazas de calcificación punteada basófilas en el tejido celular subcutáneo y calcificación focal de las fibras elásticas subcutáneas tipo pseudoxantoma elástico. La tinción con von Kossa es de utilidad para resaltar el calcio de los capilares, especialmente en etapas tempranas. En etapas avanzadas, cuando hay necrosis de los tejidos, se observan trombos y calcificaciones francas en los vasos de la dermis y tejido celular subcutáneo, hiperplasia de la capa íntima, calcificación extravascular, paniculitis, necrosis epidérmica con formación de ampolla subepidérmica, ulceración y necrosis dérmica. Aunque la calcificación vascular y la trombosis son hallazgos importantes de la calcifilaxis, también pueden observarse en la enfermedad arterial periférica, estasis venosa y vasculopatía trombotica.

El diagnóstico diferencial histológico incluye a la esclerosis de la media de Mönckeberg, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, paniculitis lúpica, paniculitis pancreática e infección fúngica angioinvasiva.

Tratamiento: la calcifilaxis requiere un abordaje y manejo multidisciplinarios. El tratamiento incluye: analgesia, remoción del tejido necrótico, terapia con oxígeno hiperbárico, corrección de trastornos metabólicos de base, reducción de la ingesta de calcio, cese de antagonistas de vitamina K, aumento de la frecuencia de hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal crónica terminal y administración de tiosulfato de sodio.

Conclusión: la calcifilaxis es una afección grave aún sin criterios diagnósticos unificados, cuya clínica e histopatología dependerán del estadio de la enfermedad. La adecuada correlación clínico-patológica es necesaria para integrar el diagnóstico de calcifilaxis, con un espécimen que incluya el tejido celular subcutáneo. La tinción de Von Kossa es de utilidad para identificar los depósitos de calcio. Aunque no hay hallazgos histológicos patognomónicos de calcifilaxis, la calcificación de pequeños vasos, particularmente los capilares del tejido celular subcutáneo, trombosis, cambios isquémicos, calcificaciones tipo pseudoxantoma elástico, trazas basófilas y calcificación periecrina pueden ser datos orientadores.

Priscila Verdugo

Ho J, Vashi N, Goldberg L. Exogenous ochronosis as an elastotic disease: a light-microscopic approach (Ochronosis exógena como enfermedad elastótica: enfoque microscópico de luz). Am J Dermatopathol 2020; 42: 571-577. doi: 10.1097/DAD.0000000000001571

Introducción: la ocronosis exógena es una enfermedad cutánea de depósito adquirida, relacionada con la administración de varios medicamentos tópicos u orales, con mayor frecuencia la hidroquinona aplicada como despigmentante cutáneo. Las características clínicas incluyen máculas y pápulas pigmentadas de marrón a negro en las áreas de aplicación del fármaco, las áreas expuestas al sol son las más afectadas. La designación ocronosis proviene de los hallazgos histopatológicos de depósitos dérmicos en forma de hoz de oro o plátano indistinguibles de los que se observan en la ocronosis endógena (alcaptonuria), una genodermatosis de herencia autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen HGD. La deficiencia resultante de homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD) conduce a la acumulación de ácido homogentísico (HGA)

con el depósito en tejidos ricos en colágeno. Las características histopatológicas de la ocronosis exógena incluyen la existencia de plátano dorado o cuerpos ocronóticos y características menos conocidas, como haces de colágeno edematizado, milium coloide, granulomas sarcoideos y eliminación transepidermica. El origen de los elementos precursores del tejido conectivo sobre qué polimeriza HGA ha sido objeto de debate.

Objetivo: evaluar la enfermedad del tejido elástico en la ocronosis exógena, específicamente en lo que se refiere a un papel precursor en la formación de cuerpos ocronóticos.

Material y método: en el Laboratorio de Patología de la Piel de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, Boston, MA, se seleccionaron 11 casos; se valoraron edad, sexo, raza, lugar de la biopsia, uso de cremas despigmentantes e impresiones clínicas. Las laminillas se evaluaron para determinar el número y la ubicación de la ocronosis exógena, la existencia y el grado de fibras elásticas basófilas con tinción baja en eosina, degeneración consistente con elastosis solar (SE), la existencia de milium coloide, la relación especial de ocronosis exógena con SE y la existencia de cuerpos ocronóticos en contigüidad con fibras elastóticas se denominó fibras de transición. El cambio elastótico solar se clasificó como intenso, moderado o leve según el porcentaje de la dermis papilar ocupada por fibras anormales (50, 25-50 y 25%) y en 10 casos se utilizó tinción de tejido elástico Verhoeff-van Gieson (VVG). Se anotaron la existencia y ausencia y el grado de tinción. Si se observaron cuerpos ocronóticos positivos para VVG, pero 50% de los cuerpos ocronóticos se tiñeron, el resultado se registró como positivo, focal, y si 50% de los cuerpos ocronóticos se tiñeron, el resultado se registró como positivo difuso.

Resultados: los 11 casos de ocronosis exógena eran mujeres de 50 a 60 años, 9 pacientes

eran de raza negra y el sitio de biopsia fue la mejilla (9 de 11). Se confirmó la aplicación de un agente aclarante en seis pacientes, no disponible en cuatro casos y una paciente negó la aplicación por completo. Los cuerpos ocronóticos clásicos con forma de plátano de color marrón dorado eran abundantes y fáciles de identificar, 10 casos tenían más de 20-30 y un caso mostró 10 cuerpos. En todos los casos se observó un material elastótico similar a un gusano con tinción baja en eosina idéntico al SE, 9 casos demostraron elastosis intensa y un solo caso demostró elastosis moderada y leve. De las pacientes de raza negra, 8/9 demostraron elastosis severa y el caso restante mostró elastosis moderada. La elastosis se dispuso como colecciones interfoliculares globulares o en placa que distendían la dermis papilar, pero en todos los casos estaban presentes áreas de fibras elásticas con cuentas y fragmentadas. La dermis papilar fue el sitio principal de elastosis en todas las muestras y se observó una extensión a la dermis reticular profunda en 9 casos. Se observó formación de milium coloide en 2 casos; incrustados en áreas de elastosis densa. Estos hallazgos destacan la asociación entre la existencia de cuerpos ocronóticos y el cambio elastótico solar. Los cuerpos ocronóticos se concentraban en el centro de los nódulos elastóticos en 10 de 11. Se observaron fibras ocronóticas dispersas fuera de los depósitos elastóticos severos, pero éstos fueron menos frecuentes y se asociaron con cambios elastóticos sutiles adyacentes. Las fibras en transición, a lo largo de una sola fibra, se identificaron en todos los casos. La tinción de tejido elástico de Verhoeff-van Gieson (VVG) se realizó en 10 casos y todos revelaron tinción positiva del material elastótico y los cuerpos ocronóticos. Se proyectó tinción de cuerpos ocronóticos fuerte y difusa en cinco casos y en el resto fue focal pero significativa. El milium coloide no se tiñó con la tinción de Verhoeff-van Gieson, pero sí el material ocronótico dentro.

Limitaciones: tamaño de muestra pequeño.

Conclusión: la formación de cuerpos cronóticos se relaciona con elastosis solar y los cuerpos parecen surgir de fibras elásticas dañadas.

Karina Bravo-Cañar

Willenbrink T, et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. (Campo de cancerización: Definición, epidemiología, factores de riesgo y desenlaces). J Am Acad Dermatol 2020; 83: 709-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.126>

Introducción: el concepto de campo de cancerización fue descrito por primera vez en 1953 por Slaughter y su grupo en el tejido epitelial que rodea los carcinomas orofaríngeos. En ese estudio se examinaron 782 casos de carcinoma epidermoide orofaríngeo y se observó atipia patológica en el tejido adyacente de aspecto normal.

La piel es susceptible a desarrollar un campo de cancerización debido a la exposición crónica a la radiación ultravioleta (RUV) en áreas fotoexpuestas. Estos sitios tienen gran carga clínica y subclínica de daño actínico y, por tanto, mayor riesgo de carcinomas epidermoides cutáneos múltiples.

Epidemiología y factores de riesgo: las queratosis actínicas y los carcinomas epidermoides permiten estimar de manera indirecta la prevalencia e incidencia del campo de cancerización. Las queratosis actínicas representan el diagnóstico dermatológico más frecuente en pacientes mayores de 45 años en Estados Unidos. En un estudio en Gales del Sur en mayores de 60 años, hubo incidencia de 149 queratosis actínicas por 1000 personas/año. Si bien el riesgo de transformación de queratosis actínicas individuales a carcinoma epidermoide cutáneo invasor es bajo (0-0.53%

por lesión/año, 2.8% a los 5 años) los pacientes con campo de cancerización tienen mayor riesgo de padecer lesiones invasoras por la alta carga de daño actínico crónico.

Poblaciones en riesgo: los factores de riesgo de campo de cancerización son similares a los de queratosis actínicas y carcinoma epidermoide cutáneo: exposición a la radiación UV, fototipo cutáneo bajo, edad avanzada, sexo masculino e inmunosupresión. Las ocupaciones con altas tasas de exposición solar diaria tienen mayores tasas de daño actínico. En un estudio multicéntrico de casos y controles realizado en ocho países europeos se encontró aumento de 9 y 4 veces de padecer queratosis actínicas en los fototipos de Fitzpatrick I y II, respectivamente. Un estudio alemán de > 90,000 pacientes demostró aumento de cuatro veces de padecer queratosis actínicas en pacientes de 61 a 70 años de edad comparados con la población total estudiada. Los hombres tienen prevalencia tres veces mayor de daño actínico extenso (definido como más de 10 queratosis actínicas) que las mujeres, lo que probablemente se deba a las diferencias de exposición solar y las conductas de protección.

En la experiencia de los autores los pacientes con trasplante de órgano sólido son los que tienen mayor riesgo de padecer campo de cancerización. Un estudio de 2015 de 452 casos de trasplante de órgano sólido mostró prevalencia de 17%, que aumentaba con la duración de la inmunosupresión.

Definición y evaluación del campo de cancerización: se han propuesto diferentes definiciones de campo de cancerización en las que la mayor parte de los estudios requieren un campo mutado subclínico como una condición necesaria de la enfermedad. Otras definiciones incluyen el antecedente de carcinoma epidermoide cutáneo en el campo con daño actínico. Los autores proponen definir al campo de cancerización como

una atipia clínica multifocal caracterizada por queratosis actínicas o carcinoma epidermoide cutáneo *in situ* con o sin enfermedad invasora, en un campo expuesto de manera crónica a la radiación ultravioleta. Estos pacientes pueden tener el antecedente de múltiples carcinomas epidermoides cutáneos invasores en el campo implicado si no se diagnosticó antes.

Sistemas de estadificación: el Índice de Severidad y Área de Queratosis Actínicas (*Actinic Keratosis Area and Severity Index, AKASI*) se desarrolló con la intención de clasificar el daño actínico del campo. Esta herramienta estadifica la cara y la piel cabelluda de manera análoga al PASI en la psoriasis. Se calcula un puntaje considerando tres parámetros: área (piel cabelluda, frente, hemicara derecha y hemicara izquierda), porcentaje de daño actínico en cada área y la extensión de la severidad de las queratosis actínicas, incluyendo eritema, grosor y distribución. Puntajes más altos de AKASI se asocian con mayor riesgo de carcinoma basocelular (CBC) y epidermoide (CEC) [6.9 para CEC vs 3.3 para CBC]. La Escala de Evaluación del Campo de Queratosis Actínica (*Actinic Keratosis Field Assessment Scale, AK-FAS*) se aplica a la cara y la piel cabelluda y usa la combinación de daño solar e hiperqueratosis para determinar el daño actínico. A la fecha sólo se ha aplicado en fotografías y no se ha utilizado en entornos clínicos.

Patogenia: la mutación *TP53* se ha identificado en más de 90% de los especímenes de carcinoma epidermoide cutáneo y se considera el jugador clave en el campo de cancerización. P53 desempeña un papel crítico en la apoptosis y la detención del ciclo celular después del daño al ADN, la pérdida de la función ocasionada por la radiación UV causa resistencia a la apoptosis. La expansión clonal de campos mutados de p53 ocurre de forma exponencial en respuesta a la radiación UV crónica y se da a dosis de energía

eritematógena o menores. Las mutaciones de *TP53* se han identificado en piel clínicamente sana expuesta al sol así como en piel fotodañada con queratosis actínicas, pero son ausentes en piel cubierta. Otras mutaciones importantes identificadas son *CDKN2A*, *FAT1*, *RAS*, *RIPK4* y *MMP1*.

Desenlaces: el cambio premaligno subclínico extenso favorece la aparición de múltiples neoplasias malignas cutáneas primarias en el campo de cancerización. La morbilidad asociada con los tratamientos quirúrgicos y el riesgo de carcinoma epidermoide cutáneo metastásico aumentan progresivamente. Los pacientes con más de 10 carcinomas epidermoides cutáneos tienen riesgo de invasión local y de metástasis ganglionares de 3.8 y 4.2 veces, respectivamente. Una vez que sobrevienen metástasis, la mortalidad es alta con supervivencia media de 2.19 años para pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo estadio IV. Las secuelas por la exposición crónica a la radiación UV sugieren que el daño actínico puede considerarse una enfermedad dermatológica crónica. Puede afectar la calidad de vida del paciente, incluyendo el miedo a la progresión a cáncer, la cosmesis y los síntomas clínicos. Estudios han demostrado que la calidad de vida decrece a mayor número de queratosis actínicas, es esperable un resultado similar en el campo de cancerización. Debido a la alta morbilidad asociada con el campo de cancerización, es imperativo que los dermatólogos comprendan esta condición y el tratamiento que requieren estos pacientes.

Manuel Ernesto Amador-Rojero

Khanna U, North JP. Patch-type granuloma anulare: An institution-based study of 23 cases (*Granuloma anular tipo parche: estudio de 23 casos institucionales*). *J Cutan Pathol* 2020; 47 (9): 785-93. doi: 10.1111/cup.13707

El granuloma anular es un trastorno cutáneo de causa incierta. Thomas Fox en 1895 lo describió por primera vez como erupción en forma de anillo. Posteriormente Radcliffe Crocker, en 1902, utilizó el término granuloma anular por primera vez. Varias condiciones médicas, como diabetes, anormalidades tiroideas, dislipidemia e inmunodeficiencias se han asociado con granuloma anular; sin embargo, no son causa identificable. La lesión clásica se distingue por una placa eritematosa en forma de anillo, con histopatología que muestra inflamación granulomatosa en empalizada. El objetivo de este estudio fue definir las características clínicas e histopatológicas de la variante tipo parche, que es poco frecuente.

Se realizó un estudio retrospectivo utilizando la base de datos de dermatopatología de 2009 a 2019 para casos designados como granuloma anular tipo parche o patrón granulomatoso intersticial de granuloma anular, se revisaron las historias clínicas de cada paciente. Sólo se incluyeron casos con morfología de parche.

La muestra total fue de 23 pacientes, la mayoría eran mujeres (19/23), clínicamente se manifestaron con máculas eritematosas a violáceas en el tronco y las extremidades proximales, que en algunos casos tenían un tono más intenso en la periferia. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes fueron: micosis fungoide, morfea y dermatitis por contacto. La dislipidemia fue la comorbilidad más común (30%), seguida de diabetes (15%) e hipertensión arterial sistémica (15%). En la histopatología se observaron linfocitos e histiocitos intersticiales con depósito de mucina dérmica; dos casos mostraron granulomas en empalizada con distribución focal. En uno de tres casos estuvieron presentes eosinófilos y células plasmáticas.

La variante de granuloma anular tipo parche es poco frecuente, en la histopatología se muestra

como un patrón granulomatoso intersticial que afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años de edad. En la clínica y en la histopatología puede confundirse con micosis fungoide intersticial y morfea temprana. Es importante conocer esta variante de granuloma anular para evitar diagnósticos erróneos y tratamientos inadecuados.

Angélica María Cortázar A

Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefèbvre P, Hannedouche C, et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not “varicella-like” (La histología de las lesiones cutáneas establece que la erupción vesicular asociada con COVID-19 no es similar a la varicela). J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. doi: 10.1111/jdv.16706

Introducción: a partir de la pandemia desatada en diciembre de 2019 por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, el grupo de españoles liderado por Galván Casas fue el primero en informar cinco patrones clínicos en la piel de pacientes con COVID, uno de estos patrones es la erupción similar a la varicela. Los autores observaron casos similares en su institución, Hospital Pasteur en Colmar, Francia, en abril de 2020; sin embargo, aunque el cuadro clínico es vesicular, rechazan la denominación similar a la varicela por diferencias clínicas e histológicas.

Objetivo: informar y establecer la diferencia clínica e histológica con varicela.

Materiales y métodos: a tres pacientes COVID-19 positivos confirmados con prueba de RT-PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo que tuvieron erupción vesicular asociada con COVID-19 se les hizo biopsia de una vesícula a cada uno. Se realizaron múltiples niveles con tinción H&E; las laminillas fueron revisadas de forma independiente por dos patólogos; sólo

se validaron los datos concordantes. Se realizó una prueba para SARS-CoV-2 en el tejido de una vesícula en dos pacientes y una prueba de inmunofluorescencia directa en la piel perilesional del paciente restante.

Resultados: las lesiones clínicas consistieron invariablemente en pequeñas vesículas monomórficas de 2-3 mm de diámetro, a menudo excoriadas, que afectaron el tronco, especialmente la espalda, y prurito leve o ausente, de alivio sin complicaciones después de 10 a 22 días. A la histología una vesícula intraepidérmica suprabasal unilocular por acantólisis presente en dos pacientes y la disqueratosis eosinofílica fueron hallazgos constantes, no se observó vasculitis. La inmunofluorescencia directa realizada en una muestra y las dos pruebas de PCR del SARS-CoV-2 efectuadas en vesículas de los otros dos casos fueron negativas. La erupción cutánea evoca una infección viral, en este caso COVID-19, pero, además, el patrón histológico se describe aquí por primera vez, lo que contribuyó a delinear una afección única. De hecho, este patrón es muy diferente al que se observa en la varicela, en la que regularmente se observan atipia nuclear mayor, células grandes multinucleadas, acantólisis secundaria a degeneración balonizante, afectación de la capa basal de la epidermis y vasculitis. Los mecanismos fisiopatológicos del COVID-19 se basan principalmente en autopsias que se centraron en la descripción de los cambios inflamatorios y posinflamatorios (como la fibrosis) en los pulmones. Rara vez se han descrito aspectos sugerentes de un efecto viral más directo (células multinucleadas, inclusiones virales).

Conclusión: este cuadro, tanto clínico como histológico, tiene poco en común con la varicela, por lo que los autores exhortan a desechar la denominación erupción similar a la varicela por ser poco indicativa. Para nombrar esta enfermedad, sugieren erupción acantolítica asociada

con COVID-19. Con respecto a la patogenia, se ha identificado la enzima convertidora de angiotensina 2 como el receptor del SARS-CoV-2, en los queratinocitos de la capa de células basales de la epidermis; eso podría sugerir un efecto patogénico directo del virus en la piel. A pesar de que la investigación del SARS-CoV-2 sobre las vesículas en los tres pacientes fue negativa, los aspectos evocadores de un efecto viral directo que se observaron sugirieron la existencia de replicación viral; esto probablemente debería alentar las precauciones de aislamiento hasta que tales lesiones se hayan aliviado.

Diana Carolina Palacios-Narváez

Gianotti R, Recalcati S, Fantini F, Riva C, Milani M, Dainese E, Boggio F. Histopathological study of a broad spectrum of skin dermatosis in patients affected or highly suspected of infection by COVID-19 in the northern part of Italy: Analysis of the many faces of the viral-induced skin diseases in previous and new reported cases (Estudio histopatológico del amplio espectro de dermatosis en pacientes afectados o con alta sospecha de infección por COVID-19 en el norte de Italia: análisis de las múltiples caras de las enfermedades virales cutáneas en casos previos y nuevos reportados). Am J Dermatopathol 2020; 42 (8). DOI: 10.1097/DAD.0000000000001707

Introducción: actualmente sabemos que el virus SARS-CoV-2 puede afectar la piel produciendo diferentes tipos de lesiones, como los exantemas urticarianos, la vasculopatía livedoide y los exantemas papulovesiculares. Durante la fase aguda de la epidemia, la piel fue pasada por alto, llevando a retraso en el reconocimiento y descripción clínica e histopatológica de las manifestaciones dermatológicas.

Material y métodos: los pacientes se dividieron en tres grupos: a) el primer grupo incluyó 8

pacientes que fueron positivos a infección por COVID-19 demostrada por PCR; *b*) el segundo grupo incluyó a pacientes con diagnóstico muy probable de COVID-19 con PCR negativa; *c*) el tercer grupo se conformó por pacientes con alta sospecha de infección por COVID-19 sin prueba confirmatoria por PCR.

Resultados histopatológicos: *primer grupo: COVID-19 con infección activa y prueba de PCR positiva.* Clínicamente manifestaron exantema papulomacular, exantema con aspecto variceliforme, exantema livedoide difuso en un paciente intubado. Entre los hallazgos histopatológicos en los casos de exantema maculo-papular se observó espongiosis leve, edema en la dermis, capilares dilatados con extravasación de eritrocitos, infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular y escasos eosinófilos entre las fibras de colágeno. En un caso hubo acúmulos de células de Langerhans intraepidérmicas. Los pacientes con eritema livedoide tuvieron agregados de células de Langerhans intraepidérmicas, aumento en el número de eosinófilos y vasos trombosados. Este tipo de erupción se asoció con daño multiorgánico. Los pacientes con exantema tipo varicela manifestaron zonas de acantólisis intraepidérmica y queratinocitos con cambios citopáticos similares a las infecciones herpéticas (células multinucleadas con inclusiones nucleares).

Segundo grupo: infección muy probable por COVID-19 y prueba de PCR negativa. Clínicamente manifestaron eritema tipo perniosis en diferentes fases de la enfermedad, como la fase ulcerada temprana y placas induradas de la enfermedad establecida, así como un caso de un tipo de eritema multiforme que manifestó lesiones en diana. Este último mostró un patrón histológico urticariano con edema pandérmico, vasos dilatados, infiltración linfocítica intersticial y numerosos eosinófilos, con ausencia de daño de interfaz o queratinocitos necróticos. Las lesiones

tipo perniosis tuvieron un infiltrado inflamatorio superficial y perivascular en manga, compuesto por linfocitos de predominio CD8+, presencia de eosinófilos y, dependiendo de la severidad del cuadro, también se observaron ampollas subepidérmicas, así como microtrombos de los vasos superficiales.

Tercer grupo: alta sospecha de COVID-19 y sin realización de prueba de PCR. En este grupo se encontraban pacientes que acudieron a la consulta dermatológica por lesiones cutáneas y que previamente habían padecido síntomas relacionados con infección de las vías respiratorias e inmunosupresión. En términos clínicos, se observaron exantemas maculopapulares, eritema livedoide y un caso de psoriasis eritrodérmica en paciente con antecedente de psoriasis en placas. Desde el punto de vista histopatológico, se observó dermatitis superficial perivascular, espongiosis y acúmulos de células de Langerhans intraepidérmicas, así como edema, capilares dilatados, eritrocitos extravasados, infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular y escasos eosinófilos entre las fibras de colágeno.

Discusión: los mecanismos patogénicos del daño sistémico inducido por el virus que ocasiona COVID-19 representan un enigma y un desafío para los investigadores. De las autopsias y biopsias de piel realizadas hasta la fecha, estamos seguros de que el SARS-CoV-2 viaja rápidamente a través de la cascada vascular. El hallazgo consistente en todos los estudios histopatológicos es la extrema vasodilatación, edema de las células endoteliales y extravasación de eritrocitos, daño causado por linfocitos T CD8+ y eosinófilos. Al ser el eosinófilo una constante en los casos, podría explicarse en el contexto de un estado protrombótico, como se manifiesta en otras enfermedades con hipereosinofilia. El paso viral al sistema vascular cutáneo estimula el sistema inmunológico activando a las células de Langerhans, lo que se ha demostrado histológicamente y se asocia

con la existencia de lesiones tipo livedoide y tipo perniosis. Además, también puede ocurrir daño directo al queratinocito por SAR-CoV-2 demostrado por los cambios citopáticos y la existencia de disqueratosis observada en los tres grupos de pacientes.

Por último, la negatividad de la prueba de PCR podría explicarse por la desaparición de la presencia viral detectable tras un breve curso asintomático. Según esta hipótesis, las lesiones cutáneas observadas en los pacientes estudiados representarían manifestaciones tardías de la infección por COVID-19 en sujetos jóvenes sanos.

Venecia Landini-Enríquez

Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, et al. PRAME Expression in Melanocytic Tumors (Expresión de PRAME en tumores melanocíticos). Am J Surg Pathol 2018; 42: 1456-1465. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134

Introducción: PRAME (*PR*eferentially expressed *Antigen in Melanoma*) es un antígeno asociado con tumor que fue identificado por análisis de clonas de células T reactivas en el tumor en un paciente con melanoma metastásico. Se expresa en muchas otras neoplasias y en tejidos sanos (testículo, ovario, placenta, glándulas adrenales y endometrio). En la actualidad hay ensayos clínicos para ver si la inmunoterapia contra este antígeno es útil; sin embargo, ya se considera un biomarcador importante de riesgo de metástasis de melanoma uveal.

Objetivo: por el interés clínico como marcador de diagnóstico o pronóstico, se intentó determinar por inmunohistoquímica la expresión de PRAME en melanomas primarios, metastásicos, nevos y léntigos solares.

Materiales y métodos: se revisaron 145 nevos melanocíticos, 155 melanomas primarios y 100

metastásicos del archivo institucional. Sólo se incluyeron casos de diagnósticos inequívocos para determinar la frecuencia de expresión de PRAME usando inmunohistoquímica. Los tumores fueron revisados por al menos dos dermatopatólogos con concordancia en el diagnóstico. De los 107 melanomas invasores primarios, 14 (13.1%) tuvieron metástasis documentadas que también se evaluaron. Se incluyeron también 20 lentigos solares y 10 secciones de piel fotodañada con hiperplasia melanocítica de unión (con la certeza de que no representaban melanoma *in situ*). Para la inmunohistoquímica se hicieron rebajes de 5 micras de los bloques de parafina. Se usó el anticuerpo disponible comercialmente PRAME (Mab EPR20330; Abcam, núm. 219650) en una plataforma Leica-Bond automática. Para evaluar el resultado de la tinción se calculó el porcentaje de células inmunorreactivas con marcación nuclear por total de células tumorales: 0% como negativo, 1 a 25%: 1+; 26 a 50%: 2+; 51 a 75%: 3+; 76% y más: 4+ o difuso.

Resultados: el material histológico fue de pacientes con edad de 17 a 100 años (promedio 68 años, mediana 70 años), de los que 89 eran hombres y 66 mujeres. Se encontró un índice Breslow de 0.1 a 20 mm (promedio 3.3 mm, mediana 1.7 mm) y de ellos 107/155 fueron melanomas invasores. El 93.8% de melanomas *in situ* expresaron 4+ de PRAME; 129 de 155 fueron melanomas positivos difusos (4+, 83.2%) y sin contar los melanomas desmoplásicos representaron 90.4%. De éstos, sólo fue positivo 35%. Hubo concordancia de metástasis en 12/14 casos de melanoma primario invasor. En cuanto a la valoración de los márgenes se encontró alta correlación con el SOX10. En relación con los nevos melanocíticos, sólo uno de 145 nevos se encontró positivo difuso y 18 fueron focales. Los lentigos solares tuvieron inmunoreactividad aislada en 15% de los casos.

Discusión: los antígenos de cáncer testicular, como PRAME, representan una oportunidad excelente para la inmunoterapia y actualmente se están explorando como potencial blanco terapéutico. El hecho de tener un anticuerpo para valorar expresión de PRAME puede ayudar a las limitaciones en sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares que incluyen expresión del gen *PRAME*. Los resultados documentan que PRAME se expresa frecuentemente en melanoma metastásico (87% con patrón difuso y 5% más con patrón focal). Esto correlaciona con la frecuencia de estudios con mRNA reportada en 91%. Los autores plantean el uso de PRAME por inmunohistoquímica para problemas diagnósticos selectos, como distinción de nevo *versus* melanoma (cutáneo o nodal) o la evaluación de márgenes en melanomas. En este estudio se encontró alta frecuencia de expresión de PRAME en melanoma convencional (alrededor de 90%) y baja en desmoplásicos (35%). La mayor parte de los nevos melanocíticos fueron completamente negativos para PRAME. En el caso de los nevos, los autores apoyan el uso de PRAME en nevos displásicos, traumatizados o recurrentes y siempre correlacionando con otros hallazgos, como datos clínicos, dermatoscopia, citogenética. En comparación con Melan-A y SOX10, PRAME nos da una imagen microscópica más limpia.

Conclusiones: PRAME se expresa de manera difusa en la mayor parte de los melanomas cutáneos primarios y metastásicos, con expresión disminuida en melanoma desmoplásico. Como la mayor parte de los melanomas PRAME (+) lo expresan de manera homogénea y la piel sana usualmente no tiene células PRAME (+), puede usarse como herramienta diagnóstica en la evaluación de márgenes. La expresión de PRAME difusa es muy rara en nevos melanocíticos y, por tanto, tiene potencial valor en la distinción entre nevos y melanomas, incluyendo la estadificación patológica de melanomas asociados con nevos. La detección de PRAME en algunos nevos y len-

tigos solares apunta a una limitación en el uso de este marcador y explica los falsos positivos de la expresión génica. Los autores sugieren que evidentemente se necesitan más estudios para estos casos y para la especificidad de expresión de PRAME en tumores no melanocíticos cutáneos y extracutáneos.

Héctor Cantú-Maltes

Laggis CW, Bailey E, Novoa R, Stewart CL, Stoff B, Wanat KA, Barbieri J, Kovarik C. Validation of image quality and diagnostic accuracy using a mobile phone camera microscope adaptor compared with glass slide review in teledermatopathology (Validación de la calidad de la imagen y la precisión del diagnóstico utilizando un adaptador de microscopio de cámara de teléfono móvil en comparación con la revisión de portaobjetos de vidrio en teledermatopatología). Am J Dermatopathol 2019; 42 (5): 349-353. doi: 10.1097/DAD.0000000000001529

Introducción: los avances en la tecnología han permitido evolucionar al campo de la dermatopatología desde las laminillas tradicionales hasta el análisis y almacenamiento de imágenes, video en tiempo real e imágenes completas de laminillas (ICL) para propósitos diagnósticos. En particular, las imágenes completas de laminillas permiten una evaluación completa y facilitan muchos aspectos de la dermatopatología para que sean desarrollados de forma digital. Estudios previos han promovido el uso de imágenes completas de laminillas para teledermatopatología en lugares con menos recursos. Sin embargo, las imágenes completas de laminillas requieren un costoso escáner de laminillas con una cámara digital de gama alta, programa computacional complejo e internet, lo que no resulta factible en muchas instancias, sobre todo en países en vías de desarrollo que carecen de servicios de dermatopatología de consulta. Por el contrario, el uso de un teléfono inteligente va en aumen-

to, estando disponibles en todo el mundo. El adaptador de teléfono a microscopio LabCam está comercialmente disponible, con un costo menor a 300 dólares estadounidenses, permite tomar fotografías del microscopio utilizando la cámara estándar de un iPhone. El objetivo del estudio es validar el adaptador de microscopio LabCam en teledermatopatología, analizando la calidad de las imágenes y la certeza diagnóstica utilizando este dispositivo comparado con la revisión tradicional con laminillas. Debido a que la histopatología de condiciones inflamatorias e infecciosas puede ser sutil y éstas llegan a ser prevalentes en la consulta de casos de países en vías de desarrollo, este estudio se enfoca en diagnósticos inflamatorios e infecciosos.

Material y método: se incluyeron 54 casos y 5 revisores dermatopatólogos, quienes desconocían el diagnóstico original. El adaptador LabCam de teléfono inteligente a microscopio se instaló de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Las imágenes se tomaron con dos diferentes iPhones (6s y 6s Plus). En cada laminilla se tomaron múltiples fotos con los diferentes objetivos del microscopio, con un promedio de 15 imágenes por caso e intervalo de 9 a 23, sumamente dependiente del tamaño del tejido en la laminilla. Un residente de dermatología sin adiestramiento formal en dermatopatología fue quien capturó las imágenes. A cada revisor se le envió una carpeta digital con todos los casos, numerados del 1 al 54, con las imágenes correspondientes a cada caso en carpetas individuales almacenadas en una plataforma virtual. Se solicitó a los revisores visualizar las imágenes desde el menor al mayor aumento de manera secuencial, como típicamente lo harían con una laminilla de vidrio. Para las imágenes tomadas con los teléfonos móviles se solicitó a los revisores evaluar la calidad de las imágenes en cada caso como excelente (color y nitidez perfectas), diagnóstica (mínima distorsión - la calidad es suficiente para lograr diagnosticar) y mala (distorsión extrema - la calidad hace

casi imposible lograr establecer el diagnóstico). También se solicitó a los revisores asignar su nivel de confianza diagnóstica para cada caso como alta (cómodo firmando el caso tal como dice el diagnóstico), moderado (suficientemente seguro, pero sugeriría un diagnóstico diferencial) y bajo (preferiría ver fotografías adicionales de la laminilla antes de firmar el caso). Después de un periodo de receso de ocho semanas, se envió a los mismos revisores las laminillas de los mismos casos, ordenadas de forma aleatoria con respecto a los números asignados en el grupo de imágenes tomadas con el teléfono móvil. El objetivo principal del estudio fue comparar la concordancia (variabilidad intraobservador) entre la laminilla de vidrio y las imágenes de las laminillas tomadas con teléfono celular.

Resultados: los dermatopatólogos colectivamente juzgaron la calidad de las imágenes del teléfono móvil como excelente o diagnóstica en 94% de los casos. Utilizando las laminillas tradicionales en 68.9% el nivel de confianza fue alto, en 25.6% medio y en 5.6% bajo. Para los mismos casos utilizando las imágenes tomadas con teléfono móvil, 56.3% tuvo un nivel de confianza alto, 35.9% medio y 7.8% bajo. Existió un nivel de confianza bajo estadísticamente significativo entre los dermatopatólogos utilizando las imágenes de teléfono móvil comparado con las laminillas de vidrio. La certeza diagnóstica con las laminillas de vidrio tradicional fue de 95.2% y utilizando las imágenes de teléfono móvil de 91.5%. La diferencia en el índice de certeza diagnóstica fue de 3.7%, lo que no es estadísticamente significativo.

Discusión: el índice de concordancia en este estudio entre los diagnósticos emitidos utilizando imágenes tomadas con teléfono móvil en comparación con las laminillas de vidrio es más alto que el previamente reportado (86.9%). Utilizar las imágenes tomadas con la cámara de un teléfono móvil usando un adaptador es otra

manera confiable de establecer diagnósticos en teledermatopatología de enfermedades inflamatorias e infecciosas. El decremento de 3.7% en la certeza diagnóstica entre la laminilla de vidrio y las imágenes del teléfono móvil no es estadísticamente significativo. Para los autores este decremento representa una compensación razonable con respecto al acceso y conveniencia de esta modalidad. Este estudio tiene numerosas limitaciones. Los índices de concordancia utilizando el adaptador de microscopio del teléfono móvil LabCam y la microscopia tradicional con laminillas de vidrio son comparables con aquellos entre laminillas escaneadas y microscopia tradicional, lo que sugiere que este simple dispositivo es confiable y valioso como herramienta en teledermatopatología para países en desarrollo.

Mauricio Alejandro Ovando-Aquino

Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, et al. Onychomycosis caused by *Trichosporon cacaoliposimilis* (*Onicomycosis causada por Trichosporon cacaoliposimilis*). *J Dermatol*. 2020; 47 (5): e193-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15305

Antecedentes: *Trichosporon* es un género de levaduras anamórficas, basidiomicetas ampliamente distribuidas en la naturaleza, predominantemente en regiones tropicales y templadas. *Trichosporon* representa 1.3 a 10% de las causas de onicomycosis, las especies más frecuentes son *Trichosporon asahii*, *T. mucoides* y *T. inkin*.

Objetivo: describir un caso de onicomycosis por *Trichosporon cacaoliposimilis*.

Caso clínico: masculino de 64 años, periodista y jardinero de Japón, en tratamiento previo con prednisolona (15 mg/día) por neumonía intersticial. Tenía antecedente de tres meses de onicólisis en la uña del dedo pulgar derecho.

La onicólisis disminuyó con terbinafina oral (125 mg/día) durante dos meses, pero el tamaño de la lesión blanquecina se incrementó. Se observaron cadenas de artroconidias y blastoconidios mediante microscopia directa y en histopatología con tinción ácido peryódico de Schiff. En cultivo Sabouraud se aislaron colonias húmedas, lisas, color crema, al reverso marrón claro. La secuencia de bases de la región D1/D2 del gen de ARN ribosomal 28S fue homóloga a *Trichosporon cacaoliposimilis*. Se realizaron pruebas de susceptibilidad antifúngica, con concentraciones inhibitorias mínimas de más de 4, 0.25, 0.063, 0.25, 0.13 y 0.5 µg/mL para terbinafina, luliconazol, efinaconazol, ravuconazol, itraconazol y lanocanazol, respectivamente. Se prescribió tratamiento con itraconazol (400 mg/día) con lo que disminuyó el área afectada en tres meses y se curó la enfermedad en cuatro meses.

Conclusión: *Trichosporon cacaoliposimilis* se describió por primera vez como una nueva especie en 2011, perteneciente al clado Gracile. Hasta la fecha, no se habían reportado casos de infección en humanos causada por *T. cacaoliposimilis*.

Karla Ximena León-Lara

Pirmez R, Tosti A. Trichoscopy tips (Tips tricoscópicos). *Dermatol Clin* 2018; 36: 413-420. doi: 10.1016/j.det.2018.05.008

El estudio dermatoscópico se introdujo recientemente como técnica de valoración de enfermedades del pelo y la piel cabelluda debido a que facilita la visualización de estructuras imposibles de apreciar a simple vista. El objetivo de este artículo es proporcionar *tips* útiles para los médicos en su práctica tricoscópica diaria.

Lo primordial en la evaluación del paciente es identificar el patrón de alopecia que manifiesta: difusa, en parches o marginal. Los pacientes con

alopecia difusa requieren valoración frontal, media y del vértex, con al menos dos magnificaciones, pues la variabilidad en el diámetro del pelo pudiera indicar alopecia androgenética. Por otra parte, en los pacientes con alopecia en parches resulta indispensable visualizar el centro y la periferia de la zona afectada, porque de esta forma podemos observar datos de actividad o pérdida folicular, signo sugerente de alopecia cicatricial. Finalmente, en la alopecia marginal es imprescindible verificar la existencia de pelos vellosos, pues su ausencia orienta hacia el diagnóstico de alopecia frontal fibrosante.

La ausencia de crecimiento del pelo es indicativo de buscar causas de rompimiento, como tricorrexia nodosa o defectos congénitos del tallo folicular, como moniletrix. Padecimientos como alopecia areata o alopecia frontal fibrosante pueden implicar afección de las cejas, requiriendo igualmente su evaluación. Como regla general, la exploración inicial se realiza en seco, seguida del uso de fluidos de inmersión con agua, gel o alcohol, si se considera necesario.

Los hallazgos tricoscópicos se dividen en distintos patrones: folicular, perifolicular e interfolicular, vascular y del tallo. Las estructuras foliculares se observan como puntos que pueden ser amarillos, negros, rojos o blancos. Los puntos amarillos son característicos en alopecia andro-

genética por ocupación del folículo piloso por sebo y queratina. Los puntos negros son típicos de inflamación en alopecia areata o trauma mecánico en tricotilomanía. Además, los puntos rojos son visibles en lupus discoide, útiles como marcador de actividad de inflamación, mientras que los puntos blancos son visibles principalmente en pacientes de fenotipos oscuros.

Los patrones perifoliculares e interfoliculares incluyen el liquen plano pilar con inflamación y escama, con puntos grises alrededor del folículo. Por otra parte, las estructuras vasculares en regiones temporales y occipitales vistas como vasos arborizantes se consideran un hallazgo normal, no así los vasos gruesos, que son típicos de enfermedades del tejido conectivo como lupus discoide y dermatomiositis.

Para entender la tricoscopia, resulta útil hacer una correlación con la patogénesis de la enfermedad y las características aquí descritas. Enfocarse en la tricoscopia sin ver el cuadro clínico completo puede conducir a diagnósticos equivocados. Asimismo, hay que diferenciar los datos patológicos de artefactos como depósitos de partículas ambientales o restos de productos para el pelo, como tintes, champús o aerosoles.

Alejandra Angulo-Rodríguez